



**KURŞUN NİTRAT VE KADMIYUM KLORÜR'ÜN RAT AKCİĞER
DOKUSU ÜZERİNE TOKSİK ETKİSİ VE SESAMOLÜN KORUYUCU
ROLÜ**

Elvan TALAY

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOLOJİ ANA BİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

HAZİRAN 2022

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Elvan TALAY

15/06/2022

**KURŞUN NİTRAT VE KADMIYUM KLORÜR'ÜN RAT AKCİĞER DOKUSU
ÜZERİNE TOKSİK ETKİSİ VE SESAMOLÜN KORUYUCU ROLÜ
(Yüksek Lisans Tezi)**

Elvan TALAY

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Haziran 2022

ÖZET

Kurşun ve kadmiyum, insanların sağlığını olumsuz yönde etkileyen, toksik ağır metallerdir. Sesamol, susam yağında bulunan ve antioksidan özelliğe sahip bir fitokimyasaldır. Bu çalışmada, kurşun nitrat (90 mg/kg/gün), kadmiyum klorür (3 mg/kg/gün), kurşun nitrat+kadmiyum klorür, sesamol (50 mg/kg/gün), kurşun nitrat+sesamol, kadmiyum klorür+sesamol ve kurşun nitrat+kadmiyum klorür+sesamol 28 gün boyunca günde bir defa erkek ratlara gavaj yoluyla uygulanmıştır. 28 gün sonunda ratların akciğer dokusunda malondialdehit (MDA) düzeyleri ve antioksidan enzimlerden süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx) ve glutatyon-S-transferaz (GST) aktiviteleri ve akciğer dokusunda meydana gelen histopatolojik değişiklikler incelenmiştir. Kurşun nitrat ve kadmiyum klorür muameleli gruplar, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında antioksidan enzim aktivelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ve MDA seviyelerinde bir artış tespit edilmiştir. Kurşun nitrat, kadmiyum klorür ve sesamol uygulanan gruplar, kadmiyum klorür, kurşun nitrat, kurşun nitrat+kadmiyum klorür uygulanan gruplarla karşılaştırıldığında antioksidan enzim aktivitelerinde istatistiksel olarak anlamlı artış ve MDA seviyelerinde anlamlı bir azalma tespit edilmiştir. Kurşun nitrat ve kadmiyum klorür ratların akciğer dokusunda hücre infiltrasyonuna, interalveolar septumda kalınlaşmaya, alveolar dilitasyona, bronşiyal epitelde dejenerasyon gibi histopatolojik değişikliklere neden olmuştur. Sesamol, akciğer dokusunda, MDA miktarında, antioksidan enzim aktivitelerinde ve histopatolojik değişikliklerde iyileşmeye neden olmuştur.

Bilim Kodu : 20137

Anahtar Kelimeler : Kadmiyum klorür, kurşun nitrat, sesamol, akciğer, oksidatif stres, histopatolojik

Sayfa Adedi : 59

Danışman : Prof. Dr. Yusuf KALENDER

İkinci Danışman : Prof. Dr. Meltem UZUNHİSARCIKLI

TOXIC EFFECT OF LEAD NITRATE AND CADMIUM CHLORIDE ON RAT LUNG
TISSUE AND THE PROTECTIVE ROLE OF SESAMOLE
(M. Sc. Thesis)

Elvan TALAY

GAZİ UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES
June 2022

ABSTRACT

Lead and cadmium are toxic heavy metals that adversely affect people's health. Sesamol is a phytochemical found in sesame oil and has antioxidant properties. In this study, lead nitrate (90 mg/kg/day), cadmium chloride (3 mg/kg/day), lead nitrate+cadmium chloride, sesamol (50 mg/kg/day), lead nitrate+sesamol, cadmium chloride+sesamol and lead nitrate+cadmium chloride+sesamol were administered to male rats by gavage once a day for 28 days. At the end of 28 days, malondialdehyde (MDA) levels and antioxidant enzymes superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPx) and glutathione-S-transferase (GST) activities and histopathological changes were investigated in lung tissue of rats. A statistically significant decrease in antioxidant enzyme activities and an increase in MDA levels were detected in lead nitrate and cadmium chloride treated groups compared to the control group. When the groups treated with lead nitrate, cadmium chloride and sesamol were compared to cadmium chloride, lead nitrate, lead nitrate+cadmium chloride treated groups, a statistically significant increase in antioxidant enzyme activities and a significant decrease in MDA levels were detected. Lead nitrate and cadmium chloride caused cell infiltration in the lung tissue of rats, thickening of the interalveolar septum, alveolar dilatation, and histopathological changes such as degeneration in the bronchial epithelium. Sesamol caused improvement in lung tissue, MDA level, antioxidant enzyme activities and histopathological changes.

Science Code : 20137

Key Words : Cadmium chloride, lead nitrate, sesamol, lung, oxidative stress,
histopathology

Page Number : 59

Supervisor : Prof. Dr. Yusuf KALENDER

Co-Supervisor : Prof. Dr. Meltem UZUNHISARCIKLI

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca kıymetli tecrübe ve bilgilerini esirgemedi yardımcı ve katkılarıyla beni yönlendiren danışman hocalarım Sayın Prof. Dr. Yusuf Kalender'e ve Prof. Dr. Meltem Uzunhisarcıklı'ya teşekkür ederim.

Çalışmalarım boyunca yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Fatma Gökçe Apaydın'a içtenlikle teşekkür ederim.

Tez çalışmalarımın hayvan deneyleri kısmını 05/2018-18 Proje numarası ve “Ratlarda Kurşun ve Kadmiyum Toksisitesi Üzerine Sesamol'un Koruyucu Rolü” başlıklı proje ile destekleyen Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Birimine teşekkür ederim.

Beni bugünlerime getiren, manevi destekleriyle beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan çok değerli aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	x
RESİMLERİN LİSTESİ	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. MATERYAL VE YÖNTEM	23
2.1. Hayvanlar	23
2.2. Kimyasallar	23
2.3. Hayvanlara Uygulama Planı	23
2.3.1. Grup: Kontrol grubu.....	24
2.3.2. Grup: Sesamol grubu	24
2.3.3. Grup: Kurşun nitrat uygulanan grup	24
2.3.4. Grup: Kadmiyum klorür uygulanan grup.....	25
2.3.5. Grup: Kurşun nitrat + kadmiyum klorür uygulanan grup	25
2.3.6. Grup: Kurşun nitrat + sesamol uygulanan grup	25
2.3.7. Grup: Kadmiyum klorür ve sesamol uygulanan grup	25
2.3.8. Grup: Kurşun nitrat + kadmiyum klorür + sesamol uygulanan grup	25
2.4. Biyokimyasal İncelemeler.....	25

Sayfa

2.4.1. Malondialdehit miktarının belirlenmesi.....	26
2.4.2. Antioksidan enzim aktivitelerinin belirlenmesi	26
2.5. Işık Mikroskobu İncelemeleri	27
2.6. İstatistiksel Analizler.....	27
3. ARAŞTIRMA BULGULARI	29
3.1. Malondialdehit Miktarının Değerlendirilmesi	29
3.2. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Değerlendirilmesi	30
3.3. Işık Mikroskobu Bulguları	32
4. SONUÇ VE ÖNERİLER	43
KAYNAKLAR	47

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Çalışma grupları ve uygulama dozları.....	24
Çizelge 3.1. Akciğer dokusunda histopatolojik bulguların değerlendirilmesi.....	42

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1.1. Sesamol moleküler yapısı	18
Şekil 3.1. Ratlarda akciğer dokusunda kontrol ve uygulama gruplarının MDA seviyeleri.....	29
Şekil 3.2. Ratlarda akciğer dokusunda kontrol ve uygulama gruplarının SOD enzim aktiviteleri	30
Şekil 3.3. Ratlarda akciğer dokusunda kontrol ve uygulama gruplarının CAT enzim aktiviteleri	31
Şekil 3.4. Ratlarda akciğer dokusunda kontrol ve uygulama gruplarının GPx enzim aktiviteleri.....	31
Şekil 3.5. Ratlarda akciğer dokusunda kontrol ve uygulama gruplarının GST enzim aktiviteleri	32

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 3.1. Kontrol grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı	33
Resim 3.2. Sesamol grubu ratların akciğer dokusu histolojik yapısı	33
Resim 3.3. Kurşun nitrat grubundaki ratların akciğer dokusu histolojik yapısı	34
Resim 3.4. Kurşun nitrat grubundaki ratların akciğer dokusu histolojik yapısı	34
Resim 3.5. Kurşun nitrat grubundaki ratların akciğer dokusu histolojik yapısı	35
Resim 3.6. Kadmiyum klorür grubundaki ratların akciğer dokusu histolojik yapısı...	35
Resim 3.7. Kadmiyum klorür grubundaki ratların akciğer dokusu histolojik yapısı...	36
Resim 3.8. Kadmiyum klorür grubundaki ratların akciğer dokusu histolojik yapısı...	36
Resim 3.9. Kurşun nitrat + kadmiyum klorür grubundaki ratların akciğer dokusu histolojik yapısı.....	37
Resim 3.10. Kurşun nitrat + kadmiyum klorür grubundaki ratların akciğer dokusu histolojik yapısı.....	37
Resim 3.11. Kurşun nitrat + kadmiyum klorür grubundaki ratların akciğer dokusu histolojik yapısı.....	38
Resim 3.12. Kurşun nitrat + sesamol grubundaki ratların akciğer dokusu histolojik yapısı.....	38
Resim 3.13. Kurşun nitrat + sesamol grubundaki ratların akciğer dokusu histolojik yapısı	39
Resim 3.14. Kadmiyum klorür + sesamol grubundaki ratların akciğer dokusu histolojik yapısı	39
Resim 3.15. Kadmiyum klorür + sesamol grubundaki ratların akciğer dokusu histolojik yapısı.....	40
Resim 3.16. Kurşun nitrat + kadmiyum klorür + sesamol grubundaki ratların akciğer dokusu histolojik yapısı	40
Resim 3.17. Kurşun nitrat + kadmiyum klorür + sesamol grubundaki ratların akciğer dokusu histolojik yapısı	41

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklamalar
μ	Mikron
μg	Mikrogram
μmol	Mikromol
cm^3	Santimetreküp
g	Gram
kg	Kilogram
LD_{50}	Letal doz 50
mg	Miligram
mmol	Milimol
nmol	Nanomol
U	Unit
$\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$	Kurşun nitrat
CdCl_2	Kadmiyum klorür

Kısaltmalar	Açıklamalar
MDA	Malondialdehit
SOD	Süperoksit dismutaz
CAT	Katalaz
GPx	Glutasyon peroksidaz
GST	Glutasyon-S-transferaz
ROS	Reaktif oksijen türleri
NO	Nitrik oksit
i.m.	İntramuscular
v.a.	Vücut ağırlığı

1. GİRİŞ

Günümüzde çevre kirliliği tüm dünyanın en önemli sorunlarından biri olmuştur. İnsanların yaşam standartlarının iyileşmesine yol açan teknolojik gelişmeler, kontrolsüz kentleşme ve sanayileşme çevre güvenliği açısından ciddi tehditler oluşturmakta, ekolojik dengeyi bozmakta ve en önemlisi de insan sağlığını riske atmaktadır (Mumtaz, Ali, Petrillo, 2018).

Çevre kirliliğine neden olan faktörler arasında pestisitler, ağır metaller, radyoaktivite, inorganik tuzlar, petrol ve türevleri, yapay tarımsal gübreler, deterjanlar, endüstriyel atıklar, bazı organik maddeler, yapay organik kimyasal maddeler yer almaktadır (Kayhan, Muslu, Koç-Deniz, 2009).

Ağır metallerin yol açtığı çevre kirliliği giderek daha fazla sorun haline gelmekte ve dünya çapında neden olduğu olumsuz etkiler nedeniyle büyük endişe kaynağı haline gelmektedir. Bu inorganik kirlitici, hızla büyüyen tarım ve metal endüstrileri, uygunsuz atık bertarafı, gübreler ve zirai ilaçlar nedeniyle sularımıza, topraklarımıza ve atmosfere yayılmaktadır (Jan ve diğerleri, 2015). Ayrıca metallerin çevre koşullarına çok dayanıklı olmaları, çok çeşitli kaynaklardan ortaya çıkabilmeleri, biyolojik sistemler üzerindeki etki mekanizmaları ve besin zincirine girerek artan yoğunlukta birikebilme potansiyelleri nedeniyle diğer çevresel kirlitici arasında ayrı bir önem taşımalarına neden olmaktadır (Baş ve Demet, 1992).

Çevreye ağır metallerin yayılmasına neden olan faktörlerin başında termik santraller, cam ve çimento üretim fabrikaları, demir çelik sanayi, atık ve çöp yakma tesisleri gibi endüstriyel faaliyetler gelmektedir (Kahvecioğlu, Kartal, Güven, Timur, 2003). Bunlara ek olarak elektrik-elektronik endüstrileri, matbaacılık, tekstil, seramik, boya, kimya, otomotiv endüstrileri, fotoğrafçılık faaliyetleri metal kirliliğine neden olmaktadır (Sağlam ve Cihangir, 1995). Atık pil ve bataryalar, maden ve maden işletmeleri, motorlu taşıtların egzozundan çıkan gazlar, tarımsal gübre ve ilaçlar, volkanik faaliyetler, kentsel atıklar da ağır metal kirliliğinde doğrudan etkilidirler (Bakar ve Baba, 2009). Ayrıca, çevresel kontaminasyonun sebepleri arasında atmosferik çökme, metal korozyonu, ağır metallerin yıkanması, metal iyonlarının toprak erozyonu ile taşınması, tortu süspansiyonu ve su kaynaklarından yer altı sularına ve toprağa metallerin bulaşması yer almaktadır

(Tchounwou, Yedjou, Patlolla ve Sutton, 2012). Bunlarla birlikte, kazalar sonucunda da ağır metallerin çevreye yayılımı yüksek konsantrasyonlara ulaşmalarına neden olmaktadır (Kahvecioğlu ve diğerleri, 2003).

Ağır metaller genel olarak özgül yoğunluğu 5 g/cm^3 'ten daha fazla olan ve canlı organizmaları ve çevreyi olumsuz yönde etkileyen metaller olarak tanımlanmaktadır (Järup, 2003). Bu metaller, çok düşük konsantrasyonlarda canlı organizmalarda çeşitli fizyolojik ve biyokimyasal işlevleri sürdürmek için çok önemlidir, ancak belirli eşik konsantrasyonların üzerine çıktıklarında zararlı hale gelirler. Ağır metallerin sağlığa birçok olumsuz etkisinin olduğu ve uzun süre kalıcı olduğu bilinsede, ağır metal maruziyeti dünyanın birçok yerinde devam etmekte ve artmaktadır. Ağır metaller çevresel kirleticiler arasında önemli bir yere sahiptir ve toksisiteleri beslenme, ekolojik, çevresel nedenlerle önemi giderek artan bir sorundur (Jaishankar, Tseten, Anbalagan, Mathew ve Beeregowda, 2014).

Yaygın ağır metallere örnek olarak kurşun (Pb), çinko (Zn), bakır (Cu) civa (Hg), kadmiyum (Cd) ve krom (Cr) verilebilir. Arsenik (As) de fiziksel ve kimyasal özelliklerindeki benzerliklerden dolayı bu gruba dahil edilmektedir. Daha az yaygın olan ağır metaller arasında kobalt (Co), manganez (Mn) ve demir (Fe) bulunur. Ağır metaller toksisitelerine göre esansiyel ve esansiyel olmayan ağır metaller olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Zn, Cu, Fe ve Co gibi esansiyel ağır metaller zararsızdır veya düşük konsantrasyonda nispeten daha az zararsızdır. Cd, Hg, As ve Cr gibi esansiyel olmayan metaller, düşük konsantrasyonlarda bile oldukça toksiktir (Kim, Kim ve Kumar, 2019).

Metaloidler, toksikolojik özellik göstermelerini sağlayan kovalent bağlar oluşturma eğilimindedir. Bu özelliğin en önemli iki sonucu, organik gruplarla kovalent olarak bağlanabilmeleridir. Bu nedenle lipofilik iyonlar ve bileşikler oluştururlar ve hücresel makromoleküllerin metalik olmayan elementlerine bağlandıklarında toksik etkiler oluşturabilirler (Briffa, Sinagra ve Blundell, 2020).

Metaller, belirli hücre bileşenlerine bağlanarak toksik ve hatta öldürücü etkilere sahip olabilirler. Ağır metaller de hücredeki fizyolojik ve biyokimyasal reaksiyonlar üzerine etki ederek hücre faaliyetlerinin aksamasına neden olurlar. Metaller, DNA'ya ve nükleer proteinlere bağlanarak oksidatif strese neden olabilirler (Flora, Mittal ve Mehta, 2008).

Metal zehirlenmesi sonucu ortaya çıkan semptomlar arasında çocuklarda mental gerilik, yetişkinlerde merkezi sinir sistemi bozuklukları, bunama, böbrek hastalıkları, karaciğer hastalıkları, uykusuzluk, depresyon ve görme bozuklukları yer almaktadır (Jan ve diğerleri, 2015). Eğer uygun şekilde tedavi edilmezse metallere maruz kalan kişilerde, mortalite oranında bir artışın olabileceği mümkündür (Jan ve diğerleri, 2015).

Metal atıklar su ve toprak yüzeyini kirleterek insan sağlığı üzerinde zararlı etkilere neden olur. İnsanların ağır metallerin, özellikle de içme suyundaki ağır metallerin olumsuz etkilerinden korunmasını sağlamak için uluslararası kuruluşlar, her bir metalin kullanımı için standartlar geliştirmiştir (Lane ve Morel 2000).

Ağır metaller çeşitli yollarla vücudun metabolik işlevine müdahale edebilir. Manganez, çinko, bakır ve demir gibi bazı metaller insan vücudu için gereklidir (Lane ve Morel 2000). Ancak daha yüksek konsantrasyonlarda yutulmaları halinde insan vücudu üzerinde toksisiteye neden olmaktadır (Fu ve Xi, 2020). Civa ve kurşun gibi diğer ağır metallerin ise organizmada işlevsel fonksiyonları yoktur ve insan vücudunda biriktiklerinde insan sağlığına zararlıdır (Fu ve Xi, 2020).

Civa, arsenik, kurşun, krom, kadmiyum, gibi ağır metallere uzun süreli maruz kalma, ciddi halk sağlığı sorunlarına neden olmaktadır. Gelişimsel anormallikler, nörolojik ve nörodavranışsal bozukluklar, hematolojik ve immünolojik bozukluklar, kardiyovasküler hastalıklar, işitme kaybı, diyabet ve çeşitli kanser türleri dahil olmak üzere insan sağlığı üzerine olumsuz etkilere yol açtığı bildirilmiştir. Ayrıca implantların dişlerde, cilt ameliyatlarında ve kemik oluşumunda greftlerde kullanılması da ağır metal toksisitesine maruz kalmaya katkıda bulunmaktadır (Bhargava, Gupta, Vats ve Goel, 2017).

Civa, kadmiyum ve kurşun gibi ağır metallere çevre kirliliği ve mesleki maruziyet, vücudun tüm dokularında görülen zararlı etkilerle birlikte önemli kronik ve malign hastalıkların gelişimine de katkıda bulunur. Ağır metal zehirlenmesi ile gözlenen etkiler arasında kanserojenlik, immünotoksisite ve nörotoksisite yer alır ve bu etkilerin oksidatif strese ve değişen biyokimyasal ve fizyolojik özelliklere yol açan oksijen radikallerinin üretilmesi yoluyla meydana geldiği bildirilmektedir (Nwokocha, Owu, Nwokocha, Ufearo ve Iwuala, 2012).

Ağır metal maruziyetinin, yüksek oranda serbest radikallerin üretimini arttırarak oksidatif strese yol açtığı ve oksidatif stres oluşumunun, ağır metal toksisitesinin oluşmasında ana mekanizmalardan biri olduğu kabul edilmektedir. Ağır metaller, lipid peroksidasyonuna, DNA hasarına, proteinlerde sülfidril grubunun oksidasyonuna sebep olmaktadır (Sharma, Singh ve Siddiqi, 2014). Bununla birlikte ağır metallerin mitokondri, çekirdek, lizozom, hücre zarı ve enzimler gibi hücre organellerini ve hücre bileşenlerini etkilediği bildirilmiştir (Briffa ve diğerleri, 2020).

Kadmiyum (Cd) ve kurşun (Pb), insanlar için kanserojen olarak sınıflandırılan Tehlikeli Maddeler Öncelik Listesi'nde ilk on toksik metal arasında tanımlanmaktadır (Banwo, Alonge ve Sanni, 2021).

Kadmiyum, insan sağlığı için endişe oluşturan, her yerde bulunan ve biyolojik olarak parçalanamayan bir ağır metal ve önemli bir çevre kirleticidir. Volkanik aktivite, kayaların ve toprağın kademeli olarak erozyonu ve aşınması, orman yangınları yaşam ortamında kadmiyum konsantrasyonunun artmasının nedenleri arasındadır. Bununla beraber endüstriyel gelişme çevredeki konsantrasyonunun önemli ölçüde artmasına neden olmuştur (Genchi, Sinicropi, Lauria, Carocci ve Catalano, 2020).

Kadmiyum, yer kabuğunda eser seviyelerde (~0,1–0,5 mg/kg) yaygın olarak bulunmaktadır ve biyolojik olarak esansiyel olmayan bir metaldir (Naka ve diğerleri, 2020). Kadmiyum genellikle demirli ve demirsiz metallerin madenciliği ve endüstriyel işlenmesinde, fosfatlı gübrelerin üretimi ve uygulanması, fosil yakıtları yakılması ve atık bertarafı gibi antropojenik faaliyetlerden çevreye (hava, su ve toprak) salınmaktadır (Naka ve diğerleri, 2020). Ek kaynaklar arasında kanalizasyon, çamur, atık su, böcek ilaçları, metal kaplama, pigmentler, plastikler, cam ve piller yoluyla maruziyet sayılabilir (Luparello, Sirchia ve Longo, 2011). Ayrıca, kadmiyum besin zinciri boyunca biyolojik olarak birikme eğilimindedir ve suda ve karada yaşayan organizmaları ve insan sağlığını olumsuz yönde etkileyebilmektedir (Kira ve diğerleri, 2016).

Kadmiyum Emilimi esas olarak solunum yoluyla ve daha küçük bir ölçüde gastrointestinal yolla gerçekleşirken, deri yoluyla Emilimi nispeten nadirdir (Genchi ve diğerleri, 2020). Endüstriyel ortamlarda havanın solunması ve sigara dumanı kadmiyuma solunum yoluyla maruziyetin ana biçimleridir (Naka ve diğerleri, 2020). Gastrointestinal absorpsiyon, sigara

içmeyenler için insanların kadmiyuma maruz kalmasının ana yoludur ve genellikle et, pirinç, balık, kabuklu deniz ürünleri, meyveler ve sebzeler gibi kontamine yiyecekler ve su tüketimi ile ilişkilidir (Kira ve diğerleri, 2016; Ahn, Kim ve Park, 2017).

Kadmiyum vücuda girdiğinde eritrositler ve albümin yoluyla kan dolaşımında taşınmaktadır ve yaklaşık % 50'si karaciğerde ve böbreklerde bulunmaktadır (Genchi ve diğerleri, 2020). Biyolojik yarı ömrünün böbreklerde 10 ile 30 yıl arasında olduğu bildirilmiştir (Lars ve Agneta, 2009). Kadmiyum sadece uzun bir yarı ömre sahip olmakla kalmaz, aynı zamanda vücutta biriken, zor atılan veya metabolize edilmeyen bir metal olarak kabul edilmektedir (Elkhadragy, Al-Olayan, Al-Amiery ve Abdel Moneim, 2018). Vücuttaki kadmiyum, karaciğer, böbrekler, bağırsaklar ve kaslarda düşük moleküler türetilmiş bir protein kompleksi olan metallothionein olarak stabilize olur; daha sonra böbreklere geçer ve idrarla atılır, böylece toksik semptom bırakmaz. Ancak büyük miktarda kadmiyum metallothionein oluşturamaz ve toksik semptomlara neden olur (Kim, Lim, Park ve Yang, 2017).

Canlı sistemde kadmiyum birikimi üreme sistemi, gastrointestinal sistem, mukus dokuları ve sinir sisteminde ciddi hasara neden olabilir (Elkhadragy ve diğerleri, 2018). Nazal mukoza veya koku yollarından solunan kadmiyumun, merkezi sinir sistemine girerek nörotoksositeye neden olduğu bildirilmiştir (Al Omairi, Radwan, Alzahrani ve Kassab, 2018).

Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Gıda Katkı Maddeleri ve Bulaşanlar Ortak Uzman Komitesi tarafından güvenli bir diyet kadmiyum alım kılavuzu ve idrar kadmiyum eşik limiti oluşturulmuştur (FAO/WHO, 2010). Bu göre mevcut tolere edilebilir kadmiyum alım seviyesi, ayda vücut ağırlığının (v.a.) kilogramı başına 25 µg (günde 0,83 µg/kg v.a./gün veya 70 kg'lık bir kişi için 58 µg/gün), idrar kadmiyum eşik seviyesi ise 5,24 µg/g kreatin olarak belirlenmiştir (FAO/WHO, 2010).

Amerika Birleşik Devletleri Çevre Koruma Ajansı (USEPA) kadmiyumu olası bir insan kanserojeni olarak sınıflandırmıştır (Grup 1) (Geng ve Wang, 2019). Birçok çalışma, insanlarda mesleki olarak kadmiyuma maruz kalma ile akciğer kanserini ilişkilendirmiştir (Waalkes, 2003). Bununla birlikte kadmiyum maruziyetinin insanda prostat, böbrek,

karaciğer, hematopoietik sistem, idrar kesesi ve mide kanseriyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (Waalkes, 2003).

Kadmiyumun, toksisite mekanizmalarını tam olarak anlamak için çok sayıda çalışma gerçekleştirilmiştir. Mevcut bilgi birikimi, oksidatif stresin kadmiyumun kritik toksisite mekanizmalarından biri olduğunu göstermektedir (Matović, Buha, Đukić-Ćosić ve Bulat, 2015; Hossein-Khannazer ve diğerleri, 2020). Kadmiyumun neden olduğu oksidatif stresin uyarılması, iki bağımsız ancak ilişkili mekanizma tarafından gerçekleştirilir. İlk mekanizma, reaktif oksijen türleri (ROS), yani hidrojen peroksit (H_2O_2), süperoksit (O_2^-), ve hidroksil radikallerinin (OH) üretimini ile dolaylı olarak; ikinci mekanizma ise, enzimatik hasar ve ROS birikimi ile sonuçlanan hücrelerin ana antioksidanlarının tükenmesini içermektedir (Alese, Bamisi ve Alese, 2021). Diğer olası toksisite mekanizmalarının ise, çok sayıda enzimi ve proteini etkileyebilen oksijen, nitrojen ve kükürt ligandlarına bağlanma, biyoelementlerle etkileşim, apoptozun inhibisyonu ve DNA yapısındaki değişiklikler ve anormal gen ekspresyonuna yol açabilecek hasarlı DNA onarımının inhibisyonu olduğu bildirilmiştir (Mouro ve diğerleri, 2020; El-Kott ve diğerleri, 2020).

Kadmiyum, nörodejenerasyon ve hafıza eksikliklerine yol açan en nörotoksik ağır metallerden biridir ve Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığının gelişimine yol açan önemli bir risk faktörü olarak görülmektedir (Okuda, Iwamoto, Tachibana ve Sugita, 1997; Jiang, Yao, Zhu, Wang ve Ji, 2007; Shati ve Alfaifi, 2019). Kan-beyin bariyerini geçme yeteneğinin aracılık ettiği kadmiyum iyonlarının nörotoksitesisi, endojen antioksidan içeriğinin azalması, ROS üretiminin indüklenmesi, oksidatif stres ve apoptozu indüklenmesiyle ilişkili olduğu belirtilmiştir (Okuda, Iwamoto, Tachibana ve Sugita, 1997; Jiang ve diğerleri, 2007; Shati ve Alfaifi, 2019).

Kadmiyum maruziyetinin D vitamini metabolizmasını etkilediği belirtilmiştir. Bunun sonucunda kalsiyumun bağırsaktan absorpsiyonun ve kollajen metabolizmasının bozulmasıyla osteopoz oluşumuna neden olabileceği bildirilmiştir (Nordberg, 2009).

Kadmiyum içeren duman solunmasının, akut zehirlenmelerde metal dumanı ateşi, kimyasal pnömoni, akciğer ödemi ve böbrek yetmezliğine, kronik zehirlenmelerde ise amfizem,

pulmoner fibrozis ve karaciğer fonksiyon bozukluğuna neden olduğu bildirilmiştir (Okuda ve diğerleri, 1997).

Badr ve diğerleri (2019), kadmiyum muameleli ratların kanındaki, tiroid bezindeki ve testis dokusundaki kadmiyum konsantrasyonlarının önemli ölçüde arttırdığını ortaya koymuştur. Ayrıca hemoglobin miktarı, hematokrit değerinde ve toplam eritrosit ve lökosit sayılarında düşüşe neden olduğunu, tiroid bezi işleviyle ilgili hormonların ve erkek üreme hormonlarının (yani testosteron, luteinize edici hormon ve folikül uyarıcı hormon) kan seviyelerinde önemli baskılar gözlemlendiğini tespit etmişlerdir. Bunlara paralel olarak, düşük sperm sayısı ve sperm motilitesi, artan sperm anormallikleri ve testiste belirgin patoloji meydana geldiğini belirtmişlerdir.

Ratlara kadmiyum maruziyetinin sperm parametrelerini azalttı ve testis dokusunda MDA miktarında artışa yol açtığı gösterilmiştir. Bununla birlikte kadmiyum maruziyetinin ratların testisinde önemli histolojik hasara neden olduğu gösterilmiştir (Babaknejad ve diğerleri, 2018).

Kurşun (Pb), çevresel kalıcılığı ve taşınabilirliğinden dolayı çevre kirliliğine neden olduğu bilinen ağır metaldir. Kurşunun biyolojik olarak parçalanamayan doğası, çevrede kalıcılığının birincil nedenidir (Mitra, Sharma, Purohit ve Sharma, 2017). Kurşun, düşük erime noktası, korozyona karşı direnci ve işlenebilirliği nedeniyle endüstride ve yaşamda yaygın olarak kullanılmaktadır (El-Nekeety, El-Kady, Soliman, Hassan ve Abdel-Wahhab, 2009).

Kurşun, kuru atmosferde hafif mavimsi, parlak gümüşü bir metaldir. Hava ile temas ettiğinde kararmaya başlar, bu nedenle verilen koşullara bağlı olarak karmaşık bir bileşik karışımı oluşturur (Jaishankar ve diğerleri, 2014).

Kurşunun yaygın kullanımı dünyanın birçok yerinde çevresel kontaminasyona neden olmaktadır. Kurşun, ortam havasında, birçok gıdada, içme suyunda ve tozda dağılmasından dolayı insan organizmasında en bol bulunan esansiyel olmayan elementi oluşturur (El-Nekeety ve diğerleri, 2009). Bununla birlikte, 20. yüzyılda kullanılan kurşun miktarı, önceki tüm çağlardaki toplam tüketimi fazlasıyla aşmaktadır. Bunun başlıca nedeni,

endüstriyel uygulamalarda özellikle benzindeki kurşun tüketimidir (El-Nekeety ve diğerleri, 2009).

Canlılar kurşun maruziyetine en fazla, fosil yakıtların yakılması, madencilik, kurşun boruların kullanıldığı içme suları nedeniyle meydana gelmektedir (Grover ve diğerleri, 2010). Mesleki maruziyetin kaynakları arasında ise kurşun pillerin imalatı, kurşun madenciliği, kablo yapımı, sıhhi tesisat, kurşun döküm, tel patentleme, otomobil tamiri, otomobil montajı, kaynak, baskı yapan dökümhaneler ve cam yapımıdır (Grover ve diğerleri, 2010). Ayrıca kurşun otomobillerde (benzin ve akü), gübrelerde, insektisitlerde, kozmetik ürünlerinde ve sigarada bulunmaktadır (Kahvecioğlu ve diğerleri, 2003).

Kurşun solunum, gastrointestinal sistem ve deri ile temas yoluyla vücuda girerek sağlık üzerine olumsuz etkiler oluşturmaktadır. Kurşun, organik ve inorganik olmak üzere iki formda bulunmaktadır ve absorpsiyon hızı, fizikokimyasal formuna ve maruz kalan kişinin durumuna bağlıdır. İnorganik kurşun metabolize edilmez, dağıtılır ve yumuşak dokularda ve kemiklerde biriktirilir ve doğrudan atılır. Benzinde katkı maddesi olarak kullanılan organik kurşun, solunum ve deri yolu ile kolayca emilir. Solunum yoluyla maruz kalınan kurşun neredeyse tamamen emilirken, gastrointestinal yolla maruz kalınan kurşunun emilimi yaklaşık %10-15'tir. Emilim oranı hamile kadınlarda ve çocuklarda daha yüksektir (Mitra ve diğerleri, 2017).

İnsan vücudunda, emilen kurşun eritrositlere bağlanır ve idrar yoluyla elimine edilir, ancak, eliminasyon süreci çok yavaştır. Kurşun vücutta esas olarak kemik dokusunda birikir ve çok yavaş salınır. İskelette kurşunun yarı ömrü yaklaşık 20-30 yıldır, kanda ise yaklaşık bir aydır (Geetha ve Alummoottil, 2014). Kurşun esas olarak dışkı ve idrar ile atılır. Ancak tırnaklarda, saçta, tükürükte, terde ve anne sütünde de görülür (Abu-Taweel, 2018).

Kurşunun vücuda girmesi ve vücudun çeşitli organlarında birikmesi birçok hastalık belirtisinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Akut kurşun maruziyetinin baş ağrısı, yorgunluk, uykusuzluk, karın ağrısı, iştahsızlık, böbrek fonksiyon bozukluğu, hipertansiyon, artrit, vertigo ve halüsinasyonlara neden olmaktadır (Abu-Taweel, 2018).

Kronik kurşun maruziyetinin ise kilo kaybı, hiperaktivite, disleksi, zekâ geriliği, doğum kusurları, otizm, psikoz, alerji, felç, kas zayıflığı, beyin hasarı, böbrek hasarı ile sonuçlanabileceği ve hatta ölüme neden olabileceği bildirilmiştir (Martin ve Griswold, 2009).

Kurşun toksisitesi, çok küçük yaştakiler için daha fazla risk oluşturur, erken yaşta maruz kalma nedeniyle gelişmeyi tehlikeye atar ve yaşam boyu fiziksel ve davranışsal bozulmaya yol açar (Shaban ve diğerleri, 2021).

Kurşunun insan vücudunda bilinen yararlı etkisi yoktur. Yaş, cinsiyet veya maruz kalma şekline göre toksik etkilere yol açabilir (Wani, Ara ve Usmani, 2015). Kurşunun toksik etkisini esas olarak hücrelerde Ca^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{2+} gibi iki değerlikli iyonları taklit etme yeteneği ile gösterdiği ve ayrıca memeli hücrelerinde kurşunun hassas prooksidan/antioksidan dengesini bozan reaktif oksijen türlerinin oluşumunu indüklediği bildirilmiştir (Joy, Chuka, Comfort ve Joseph, 2021).

Kurşun, reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu tetikleyerek oksidatif hasarın oluşmasına neden olur. Oksidatif stresin yanı sıra, kurşun toksisitesi, inflamasyon ve hücre ölümü ile ilişkilendirilmiştir (Alhusaini ve diğerleri, 2019).

Kurşun, üreme sistemi üzerinde de olumsuz etkilere neden olmaktadır. Erkek bireylerde etkileri arasında anormal spermatogenez, ciddi kromozomal hasar, anormal prostat fonksiyonu, kısırlık ve serum testosteronunun azalması yer alır. Diğer taraftan kadınlar üzerinde kurşun toksisitesi düşüklere, kısırlığa, erken doğum ve gebelik hipertansiyonuna neden olmaktadır (Abu-Taweel, 2018).

Mesleki olarak kurşuna maruz kalan çalışanlar üzerinde yapılan çalışmada, kurşunun kanda antioksidan enzim aktivitelerinde ve gen ifadesinde değişikliklere yol açtığı bildirilmiştir (Kasperczyk ve diğerleri, 2012).

Kurşunun ana hedef dokularından biri de beyindir. Kurşunun beyin dokusunda nörotransmitter değişikliklere, apoptoz, endotelial hücreler, oligodendrositler ve astrositler gibi hücrelerde hasar neden olduğu bildirilmiştir (Lidsky ve Schneider, 2003).

Uzun süreli düşük düzeyde mesleki kurşuna maruz kalmanın, Parkinson ve Alzheimer gibi çeşitli nörodejeneratif hastalıklar için risk oluşturulduğu gösterilmiştir (Coon ve diğerleri, 2006; Wu ve diğerleri, 2008).

Garcia-Arenas, Claudio, Perez-Severiano ve Rios (1999) yaptıkları çalışmada, kurşun asetatın fare beynindeki birincil etkisinin sinir sistemi mikrovaskülatürüne verdiği hasarın olduğunu bildirilmişler ve kan beyin bariyerinin esas unsurları olan astrositler ve endotel hücrelerde hasar meydana geldiğini öne sürmüşlerdir.

Deri tarafından kurşun absorpsiyonu, bu metalin vücuda girdiği önemli bir yoldur. Dermal yolla kurşun asetat ve kurşun nitrat uygulanan ratların derilerinde, subkutan dokuda yağ nekrozuna ve dermiste inflamasyona sebep olduğu gösterilmiştir ve bu etkilerin kurşun nitrat uygulanan gruplarda daha şiddetli olduğu belirtilmiştir (Pan, Wang, Al-Suwayeh, Chen ve Fang, 2010)

Kurşun maruziyetinin organizmada birçok organ üzerinde olumsuz etkiler meydana getirdiği ve çoklu sistem etkisine sahip olduğu gösterilmiştir. Kurşun maruziyetinin nefrotoksik (Liu ve diğerleri, 2017; Shi ve diğerleri, 2020), hepatotoksik (Abd Elrasoul ve diğerleri, 2020; Alhusaini ve diğerleri, 2019), nörotoksik (Shaban ve diğerleri, 2021), hematotoksik (Mabrouk, 2021), immünolojik (Niu ve diğerleri 2015), kardiotoksik (Protsenko ve diğerleri, 2018; Gazeri ve Aminzadeh, 2020) etkileri ve bunlarla birlikte solunum sistemi (Khazdair ve diğerleri, 2012) ve üreme sistemi (Abu-Taweel, 2018) üzerine etkileri olduğu iyi bilinmektedir.

Kurşun bileşikleri, kemirgen verileri temel alınarak, potansiyel insan kanserojeni (Grup 2B) olarak sınıflandırılmıştır (Narayana ve Raghupathy, 2012). Genotoksisite, kanserin indüklenmesinde bir etkiye sahiptir. Kurşun maruziyetinin DNA'nın kimyasal yapısını bozduğu ve kromozom aberasyonlarına, mutasyonlara ve konjenital anomalilere yol açtığı bilinmektedir (Johnson, 1998; Narayana ve Raghupathy, 2012). Kurşunun genotoksisitesi, ROS'un oluşumu ve uzaklaştırılması arasında bir dengesizlik olduğunda ortaya çıkan oksidatif stres ile de ilişkilidir (Danadevi, Rozati, Banu, Rao ve Grover, 2003).

Kurşuna uzun süreli maruziyet ayrıca nefropati veya renal adenokarsinom ile sonuçlanabilir (Fowler, 1993). Kurşun toksisitesinin proteinlere olan afinitesi ve Ca^{2+} ve

Fe^{2+} kanallarını simüle etme kapasitesi nedeniyle meydana geldiği bildirilmektedir (Goyer, 1997).

Sudjarwo, Sudjarwo ve Koerniasari (2017) yaptıkları çalışmada kurşun asetatın rat erkek üreme sisteminde sperm sayısını, hareketliliğini, canlılığını azalttını, testis hasarı, seminifer tübüllerin nekrozu ve spermatid kaybı gibi histopatolojik değişikliklere yol açtığını ve antioksidan enzim aktivitelerinde azalma ile malondialdehit seviyesinde artışa neden olduğunu göstermişlerdir.

Ansari, Maayah, Bakheet, El-Kadi ve Korashy (2013) kurşun nitrat ile yaptıkları çalışmada, ratlarda kurşunun, kardiyak enzimlerin (laktat dehidrojenaz ve aspartat aminotransferaz) seviyesini arttırdığını ve kalp dokusunda tespit edilen histopatolojideki değişiklikler ile kalp yetmezliğini önemli ölçüde indükleyerek kardiyotoksisiteye yol açtığını saptamışlardır.

Kadmiyum ve kurşun her yerde bulunan ve biyolojik olarak parçalanamayan ağır metallerdir ve önemli çevre kirleticilerdir. Her iki metal de doğal olarak dağılmıştır, ancak endüstriyel gelişmeler ortamdaki konsantrasyonlarını önemli ölçüde artırmıştır. Doğada, tek bir ağır metal yerine ağır metallerin karışımına maruz kalma olasılığı daha fazladır ve bu nedenle bunların toksisitesini değerlendirmek büyük önem taşımaktadır (Andjelkovic ve diğerleri, 2019).

Solunum yolu veya gastrointestinal sistemden absorbe olan kurşun ve kadmiyum, albümin ve eritrosit proteinlerine bağlanabilir (Rana, Tangpong ve Rahman, 2018). Her ikisi de karaciğer ve böbreklerde yerleşebilir (Rana ve diğerleri, 2018). Kadmiyum ve kurşun, glomerulus tarafından kolayca süzülebilen ve proksimal tübülde yeniden emilebilen metallerdir (Chen ve diğerleri, 2019).

Yuan ve diğerleri (2014) yaptıkları çalışmada kadmiyum ve kurşunun ratlar üzerine akut ve subkronik etkilerini değerlendirmişler ve birlikte maruz kalmanın karaciğer ve böbrekler üzerinde ilave etkileri olduğunu göstermişlerdir.

Chen ve diğerleri (2019) yaptıkları çalışmada kurşun ve kadmiyuma birlikte maruz kalan bir Çinli popülasyonda böbrek fonksiyonunu araştırmışlardır. Kontrol veya

kontaminasyonlu bölgede yaşayan toplam 331 denek (215 kadın ve 116 erkek) bu çalışmaya dahil edilmiştir. Elde edilen veriler, tek başına veya kombinasyon halinde kurşun ve kadmiyum maruziyetinin böbrek yetmezliği ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Ek olarak, kurşun ve kadmiyuma birlikte maruz kalmanın, tek başına kurşun ve kadmiyum maruziyetine kıyasla renal tübüler disfonksiyonu arttırdığını göstermiştir.

Andjelkovic ve diğerleri (2019) kurşun ve kadmiyumu Wistar ratlara tek tek ve kombinasyon şeklinde uygulayarak plazma, karaciğer ve böbreklerdeki redoks durumunu, hematolojik ve biyokimyasal parametreler üzerine etkisini değerlendirmişlerdir. Oksidatif hasarın çeşitli parametrelerinde dokuya özgü değişiklikler meydana geldiğini, dokularda metal birikiminin hem hematolojik hem de biyokimyasal parametrelerdeki bozukluklara eşlik ettiğini vurgulamışlardır. Dokulardaki toksik metal düzeyinin, karışım ve tek tek maruziyetten sonra farklı bir dağılım modeline sahip olduğunu bildirmişlerdir.

Serbest radikaller ağır metal toksisitesinin gelişmesinde önemli rol oynamaktadırlar (Flora ve diğerleri, 2008)

Yörüngelerinin en dışında bir ya da daha çok eşlenmemiş elektron taşıyan molekül veya atomlara serbest radikal denir. Son yörüngelerindeki eşlenmemiş elektrondan dolayı oldukça kararsız olan bu moleküller diğer moleküllerle reaksiyona girerek kararlı duruma geçme eğilimindedirler. Stabil olmamalarından dolayı kısa ömürlüdürler ve negatif yüklü olduğundan membranları geçemezler (Yılmaz, 2020).

Serbest radikaller nitrojen ve oksijen kaynaklı olabilir. Reaktif nitrojen türleri arasında nitrojen dioksit ve nitrik oksit yer alırken reaktif oksijen türleri arasında lipid peroksil, peroksil, hidroksil, süperoksit ve alkoksil radikalleri yer alır. (Karabulut ve Gülay, 2016).

Serbest radikaller canlı organizmada hem ekzojen hem de endojen kaynaklı olarak oluşabilmektedir. Endojen olarak mitokondrilerde aerobik solunum sırasında, nötrofiller ve makrofajlarda fagositik aktivitede, araşidonik asit metabolizmasında, otooksidasyon reaksiyonları sırasında ksantin oksidaz ile nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz gibi enzim aktivitelerinde ve immun sistem hücrelerinin patojenlere yanıtları esnasında reaktif oksijen türleri üretmektedir (Yılmaz, 2020). Ekzojen olarak; iyonize radyasyon, kimyasallar (pestisitler, ağır metaller), hava kirleticiler ve su kirletici maddeler,

sigara dumanı, egzoz dumanı gibi çok sayıda ekzojen maddeler reaktif oksijen türlerinin üretilmesine neden olmaktadır (Yılmaz, 2020).

Reaktif oksijen türleri, reaktivitesi ve hasara eğilimi nedeniyle potansiyel toksik, mutajenik ve karsinojeniktir (Nordberg ve Arner, 2001). Serbest oksijen radikalleri, proteinler, lipitler ve nükleik asitler gibi biyomoleküller ile reaksiyona girerek hücrede yapısal ve fonksiyonel bozuklukların ortaya çıkmasında en önemli etkenlerden biridir (Valko ve diğerleri, 2007). Ayrıca mitokondrilerdeki enerji üretim metabolizmasını ve kapiller permeabiliteyi bozdukları ve hücrede potasyum miktarında azalmalara yol açtıkları belirtilmiştir (Akkuş, 1995). Reaktif oksijen türlerinin dengesiz üretimi, ateroskleroz, nörodejeneratif hastalıklar, iskemi/reperfüzyon hasarı, alerji ve kanser gibi çok sayıda hastalığın patogenezinde rol oynar (Mate'S, Perez-Gomez ve De Castro, 1999).

Reaktif oksijen türlerinin en önemli hedeflerinden biri hücre membran lipitleridir ve hücre zarlarındaki yağ asitlerinin doymamış bağları ile reaksiyona girerek poliansatüre yağ asitlerinin oksidatif yıkımına yani lipid peroksidasyonuna yol açarlar (Mesquita, Silva, Soares, 2016). Membran lipidlerinin peroksidasyonu, doku hasarında kaçınılmaz bir süreç gibi görünmektedir ve antioksidan savunmaları bozarak oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengeyi değiştirerek oksidatif hasara yol açabilmektedir (Possamai ve diğerleri, 2007). Lipid peroksidasyonu bir zincir reaksiyonu olup, daha ileri peroksidasyonu başlatacak serbest radikaller için önemli bir kaynaktır. Kendi kendini devam ettiren bu zincir tepkimelerin biyolojik membranlarda oluşturduğu membran hasarı ise geri dönüşümsüzdür ve oldukça zararlı sonuçlar doğurur (Dokumacioglu, Iskender ve Musmul, 2019).

Membran lipid peroksidasyonu sonucu ortaya çıkan aldehidlerin en iyi bilineni malondialdehit (MDA). Membran bileşenlerinin karşılıklı çapraz bağlanmasına ve polimerizasyonuna neden olan MDA, membran deformasyonuna yol açar ve iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre yüzeyi bileşenlerinin agregasyonu gibi membran özelliklerinde değişiklikler meydana gelmesine sebep olur (Süleyman, Gül ve Erhan, 2018; Dokumacioglu ve diğerleri, 2019). Membran fosfolipitlerinin peroksidasyonu, sonunda zar bütünlüğünün kaybına ve hatta hücre ölümüne yol açar. MDA'nın bu etkilerinden dolayı karsinojenik, mutajenik ve genotoksik olduğu bilinmektedir (Mercan, 2004). Ayrıca, MDA

seviyesi dolaylı olarak hücre ve doku hasarının derecesini yansıtmaktadır (Su ve diğerleri, 2008).

Reaktif oksijen türlerinin meydana gelmesini önlemek, bu moleküllerin meydana getirdiği zararları engellemek ve detoksifikasyonunu sağlamak üzere organizmada savunma yapan sistemlere “antioksidanlar” veya “antioksidan savunma sistemleri” denir.

Biyolojik sistemlerde antioksidanlar, nonenzimatik antioksidanlar ve enzimatik antioksidanlar olmak üzere iki kısımda değerlendirilir. Glutasyon S-transferaz (GST), glutasyon peroksidaz (GPx), katalaz (CAT) ve süperoksit dismutaz (SOD) serbest radikallerin oluşması ve birikmesi ile lipid peroksidasyon reaksiyonlarının oluşmasını önleyen enzimatik antioksidanlardır. Vitamin C (askorbik asit), glutasyon (GSH), Vitamin E (alfa tokoferol) ve Vitamin A enzimatik olmayan antioksidanlar arasında yer almaktadır (Uzun ve Kalender, 2013). Normal şartlar altında antioksidanların aktiviteleri ve miktarları arasındaki denge organizmanın sağlıklı kalabilmesi ve yaşamını devam ettirebilmesi için çok önemlidir (Lobo, Patil, Phatak ve Chandra, 2010).

SOD, süperoksitin moleküler oksijene ve hidrojen peroksite dönüşümünü katalize ederek antioksidan savunma hattının ilk basamağını oluşturur ve potansiyel olarak zararlı süperoksit anyonunun hücre içindeki seviyesinin yükselmesini önleyerek toksisiteyi önler (Stinghen, Chillon, Massy ve Boullier, 2014).

CAT, aktif bölgesinde dört hem grubu içeren bir hemoproteindir. Peroksizomlarda lokalizedir. Hidrojen peroksit konsantrasyonu fizyolojik seviyeyi çok aştığında katalaz daha önemli bir hale gelir. Katalaz enzimi süperoksit dismutazın oluşturduğu hidrojen peroksiti, oksijen ve suya dönüştürür (Safhi ve diğerleri, 2016).

GPx, oksidatif ve indirgeyi yollar vasıtasıyla önemli serbest radikal süpürme yeteneğine sahip, selenyum içeren sitozolik bir enzimdir. Hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumludur (Pirgozliev ve diğerleri, 2021). Glutasyon peroksidaz, hidrojen peroksit (H_2O_2) ve lipid peroksitlerin detoksifikasyonunu katalize ederek oksitlenmiş glutasyon (GSSG) oluşumuna neden olmaktadır. Böylece membran lipidleri oksidatif strese karşı korumuş olur (Bhattacharjee, Basu, Ghosh, Biswas ve Bhattacharya, 2014).

GST, faz II detoksifiye edici enzimlerden biridir. GST, glutatyon ile hidrofobik ve elektrofilik bileşiklerin konjugasyonunu gerçekleştirir ve böylece suda daha fazla çözünen ve daha kolay atılabilen formlara dönüşümünü katalizleyen antioksidan bir enzimdir (Abdel-Daim, Abd Eldaim ve Hassan, 2015). GST'ler böylece daha az toksik formların oluşmasını sağlarlar (El-Gendy, Aly, Mahmoud, Kenawy ve El-Sebae, 2010).

Oksidatif stres, organ veya organizmadaki oksidanların ve antioksidanların üretimindeki bir dengesizlik olup, dengenin oksidanlar lehine bozulması olarak ifade edilebilir. Bunun sonucunda hücrenin çeşitli mekanizmalarında hasar oluşabilir (Das ve Al-Naemi, 2019.)

Ağır metallerin, ROS üretimine neden olarak, antioksidan savunma sistemini baskıladığı ve MDA miktarında artışa neden olduğu bilinmektedir. Kurşun ve kadmiyumun neden olduğu toksisitenin oluşmasındaki en önemli mekanizmalardan biri antioksidan enzim aktiviteleri ve hücresel glutatyon seviyelerinin azalması ve birçok hedef dokuda lipid peroksidasyonuna neden olmasıdır (Al-Ghafari, Elmorsy, Fikry, Alrowaili ve Carte, 2019).

Oksidatif strese verilen yanıt, maruz kalma süresine, doza ve uygulama yoluna bağlıdır.

Kurşun ve kadmiyuma maruziyet sonucunda süperoksit anyonu, hidrojen peroksit, hidroksi radikali ve lipid radikallerini içeren serbest radikallerin oluşmasına neden olduğu gözlenmiştir ((Berrahal, Nehdi, Hajjaji, Gharbi, El-Fazâa, 2007; Matović ve diğerleri, 2012).

Ratlara uygulanan kadmiyum klorürün beyin dokusunda antioksidan enzim aktivitelerinde düşüşe ve MDA seviyesinde artışa neden olduğu bildirilmiştir. Ayrıca beyinde, asetilkolinesteraz enzim aktivitesinin baskılandığını, histopatolojik değişiklikler (piknoz, birçok apoptotik nöronun varlığı, nöronlarda dejenerasyon ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu) meydana geldiği bildirilmiştir (Al Olayan, Aloufi, Al Amri, El-Habit ve Abdel Moneim, 2020).

Kadmiyum kloridin rat karaciğer dokusu üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada 5 mg/kg uygulanan kadmiyum, karaciğer dokusunda CAT, SOD, GST enzim aktivitelerinde azalmaya, MDA seviyesinde ise artışa neden olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca kanda karaciğer hasarının göstergesi olan karaciğer enzim seviyelerinde artış olduğunu ve

karaciğer dokusunun normal mimari yapısında bozulmalar, hepatositlerde vakuolleşme, dejenerasyon ve nekrozun gözlemlendiği histopatolojik değişiklikleri gözlemişlerdir (Oladele, Oyewole, Bello ve Oladele. 2017).

Kadmiyumun karaciğerde antioksidan enzim aktivitelerini azalttığını ve MDA seviyesini arttırdığını bildirmişlerdir. Antioksidan olarak selenyum muamelesinin ise karaciğerdeki oksidatif stresi kısmen azalttığını göstermişlerdir (Jihen, Imed, Fatima ve Abdelhamid. 2009)

Kadmiyum klorür uygulamasının ratların karaciğerinde oksidatif strese neden olduğu, aynı zamanda kanda AST, ALT, glukoz ve üre seviyelerinde artışa yol açtığı bildirmişlerdir. Antioksidan olarak vitamin C uygulaması yapılan ratlarda ise kadmiyum kloridin etkisine karşı koruyuculuk sağladığı gösterilmiştir (Parasuraman, Beng, Hui ve Qin. 2020).

Kadmiyum hematotoksisitesi üzerine vitamin E'nin koruyucu rolü üzerine yapılan bir çalışmada değişen antioksidan savunma sisteminin enzimatik ve enzimatik olmayan bileşikleri (glutatyon, C vitamini ve vitamin E) ile lipit peroksidasyonu seviyesi ve hematolojik parametrelerde koruyucu etki gösterdiği belirtilmiştir (Ognjanović ve diğerleri, 2003).

Kumari ve Sharma (2020), yaptıkları çalışmada albino farelerde kadmiyum klorürün toksik etkisinin üzerine kurkuminin koruyucu rolünü araştırmışlardır. Çalışma sonucunda kadmiyum klorür farelerin akciğerlerinde ve kalplerinde (kulakçıklar ve karıncıklar) toplam glikojen, kolesterol ve protein konsantrasyonunda düşüşe yol açtığını bildirmişlerdir. Bununla birlikte, kurkuminin antioksidan enzimleri önemli ölçüde tetiklediği için her iki organdaki değişen biyokimyasal parametrelerde iyileşmeye yol açtığını tespit etmişlerdir.

Kurşun, kobalt ve civa nitrattan oluşan karışım uygulanan ratlarda metal karışımının ratların böbrek dokusunda histopatolojik değişikliklere yol açtığı ve antioksidan olarak vitamin E uygulamasının bu değişikliklerde iyileşmeye neden olduğu belirlenmiştir (Hanafy ve Soltan, 2004).

Ratlara uygulanan kadmiyumun akciğer dokusunda oksidatif strese neden olduğu ve antioksidan olarak uygulanan karvakrolün (Lamiaceae bitkilerinde bulunan uçucu yağların fenolik monoterpen bileşeni) SOD, CAT, GPx ve CAT seviyelerini yükselttiğini ve kadmiyum tarafından indüklenen MDA seviyelerini azalttığını ortaya koymuştur (Yesildag, Gur, Ileritürk ve Kandemir, 2021).

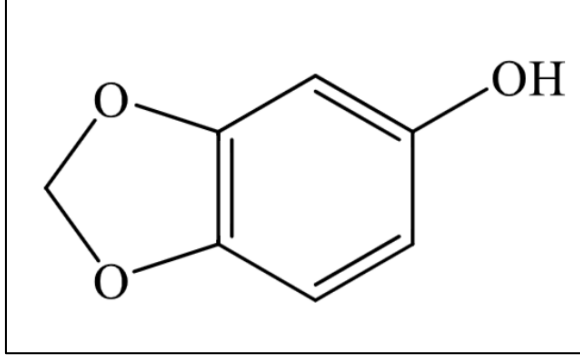
Diyabetik ve diyabetik olmayan ratlarla yapılan çalışmada 22,5 mg/kg kurşun nitrat subakut olarak uygulanmış ve uygulama sonucunda kurşunun beyin dokusunda SOD, GPx, CAT, GST gibi antioksidan enzimlerin aktivitesinde azalmaya, MDA miktarında artışa neden olduğu gösterilmiştir. Diyabetin oksidatif hasarı daha da artırdığını tespit etmişlerdir (Kalender, Apaydın, Demir, Bas, 2014). Testis dokusunda ise kurşun nitratın MDA ve antioksidan enzim aktivitelerinde artışa neden olduğu tespit edilmiştir (Apaydın, Kalender, Baş, Demir ve Kalender, 2015).

Apaydın ve diğerleri, 28 gün boyunca diyabetik ve diyabetik olmayan ratlara 22,5 mg/kg kurşun nitrat uygulamışlar ve uygulama sonucunda, kurşunun akciğer dokusunda GST, GPx, CAT, SOD gibi antioksidan enzimlerinin aktivitesinde azalmaya, MDA miktarında artışa neden olduğunu bildirmişlerdir (Apaydın, Kalender, Demir, Bas, 2014).

Ağır metal olan civa kloride oral yolla maruz kalan ratlarda uygulama sonucunda akciğerde dokusunda antioksidan enzim aktivitelerinde anlamlı bir azalmayla birlikte MDA seviyesinde artış tespit edilmiştir. Bununla birlikte akciğer dokusunda inflamatuvar hücre infiltrasyonu, ödem, fiprozis ve hemoraji gibi histopatolojik değişiklikler saptamışlardır (Çelikoğlu, Aslantürk ve Kalender, 2015).

Ağır metallerde dahil olmak üzere çevresel kontaminatlara maruziyet endojen antioksidan savunma sisteminde değişikliklere yol açarak oksidatif strese neden olmakta, doku ve organlarda ciddi hasarlara yol açmaktadır. Buna bağlı olarak doku ve organlarda yapısal ve fonksiyonel değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte çeşitli doğal ve sentetik bileşiklerin antioksidan özelliğe sahip oldukları ve ağır metal ve pestisitler gibi toksikanların neden olduğu oksidatif hasara karşı koruyucu etki gösterdikleri bildirilmiştir. Doku ve organlarda ortaya çıkan hasarın azaltılması ya da önüne geçilmesi amacıyla antioksidan özelliğe sahip gıda takviyelerinin etkisini belirlemek için çok sayıda çalışma yapılmaktadır.

Bitki bazlı bileşikler, antioksidan özelliklerinden dolayı kimyasalların neden olduğu zararlı etkileri azaltmada önemli hale gelmektedir (Nayak, Paul, Bansal, Kutty ve Pai, 2013). Susam yağı, Pedaliaceae familyasından yer alan *Sesamum indicum* (HS) bitkisinden elde edilen, tıbbi ve besin değeri bulunan başlıca yağlı tohumlardan biridir (Majdalawieh ve Mansour, 2019) (Şekil 1.1).



Şekil 1.1. Sesamol moleküler yapısı (Zhou, Zou, Huang ve Chen, 2021)

Susam tohumları yağ bakımından zengindir ve vitaminler (tiamin ve tokoferol), Fe, Mg, Ca ve Mn gibi hayati mineraller ve fitosterol içerir. Susam tohumları yatıştırıcı, müshil, idrar söktürücü gibi çeşitli özelliklere sahiptir (Miyamoto, Fujii, Komiya, Terasaki ve Mutoh, 2016). Susam tohumlarının kolesterol düşürücü etkileri olduğu kabul edilmektedir ve romatoid artrit ile ilişkili iltihabı ve ağrıyı azaltabildiği bildirilmiştir. Ayrıca susam tohumları solunum ve cilt rahatsızlıklarının tedavisinde faydalıdır. Ayrıca, susam tohumu tüketiminin, kanser ve kalp hastalıklarını önleyebilen plazma gama-tokoferol ve E vitamini aktivitesini arttırdığı bildirilmektedir (Rubio ve diğerler, 2018).

Susam yağı, serbest radikal süpürücü aktivitesi nedeniyle demir şelatlama, lipid peroksidasyonunu azaltma gibi fonksiyonel özelliklere sahiptir (Sarma, Chakraborty, Das ve Duary, 2020). Ayrıca yaşlanma, ateroskleroz ve hipertansiyona karşı iyileştirici etkileri olduğu ve bu iyileştirici özelliğinin fenolik bileşiklerin yüksek antioksidan etkilerine atfedildiği bildirilmiştir (Khan ve diğerleri, 2016).

Sesamol, susam yağının tıbbi değerine katkıda bulunan en güçlü ve aktif bileşenlerinden biridir (Majdalawieh ve Mansour, 2019). Önceki araştırmalar sesamolün terapötik etkilerini incelemiş ve metabolik düzenleyici rolü, antioksidan, antiinflamatuvar,

antimutajenik, antihepatotoksik, kemopreventif ve yaşlanmayı önleyici etkileri olduğunu belirtmiştir (Nayak ve diğerleri, 2013; Siriwarin ve Weerapreeyakul, 2016).

Sesamol, apoptozun indüklenmesi (Siriwarin ve Weerapreeyakul, 2016), hücre döngüsünde hücre büyümesinin durdurulması (Khamphio, Barusrux ve Weerapreeyakul, 2016), p53 modülasyonu, kaspaz-3, Bcl2 ve Bax ekspresyonu (Chen ve diğerleri, 2015) dahil olmak üzere birçok biyolojik aktiviteye sahiptir.

Pyretroid grubu bir insektisit olan cypermethrinin rat beyin dokusunda meydana getirdiği histopatolojik ve DNA hasarına karşı susam yağının koruyucu etkiye sahip olduğu bildirilmiş ve bu koruyucu etki susam yağı tarafından antioksidan enzimlerin korunmasına ve oksidatif stresin azaltılmasına atfedilmiştir (Hussien, Abdou ve Yousef, 2013).

Antihelmintik bir ajan olan abamektinin ratların karaciğer ve beyin dokusunda oluşturduğu oksidatif stres ve gen ekspresyonu üzerine olan toksik etkisi susam yağı ve askorbik asidin tek tek ve kombinasyon şeklinde uygulanması ile hafifletildiği gösterilmiştir. Abamektinin, dokularda oksidatif stresi indüklediği ve karaciğerde CYP-E1, kaspaz-3 ve p38 MAPK ekspresyonunu ve ayrıca beyinde GABA-A reseptörünü arttırdığı belirlenmiştir. Oluşan bu etkiler, tek başına ve kombinasyon halinde uygulanan susam yağı ve askorbik asidin muhtemelen antioksidan, anti-apoptotik ve gen düzenleyici aktivitelerine atfedilmiştir (Radi, Mohammed, Abushouk, Aleya ve Abdel-Daim, 2020).

Salehzadeh ve diğerleri (2019), yaptıkları çalışmada organofosfatlı bir insektisit olan diazinonun ratlarda sperm sayısında azalmaya neden olduğunu ve susam yağı tarafından bu durumun tersine çevrildiğini bildirmişlerdir.

Ratlara sentetik piretoid olan fenvalerat uygulaması sonucu karaciğer, eritrositler ve lenfoid organlarda fenvalerat tarafından indüklenen oksidatif stresin susam yağı tarafından iyileşme gösterdiği belirlenmiştir (Prasanthi, Muralidhara ve Rajini, 2005).

Ratlara verilen cypermethrinin karaciğer ve böbrek dokusunda histopatolojik değişikliklere yol açtığı, biyokimyasal analizler sonucunda albümin, üre, kreatinin, GPT, GOT ve lipid profillerinde artışa yol açtığı bildirilmiştir. Ayrıca cypermethrinin hem antioksidan enzimlerin (SOD, CAT, GST) aktivitelerini ve hem de mRNA ekspresyonunu azalttığı

gözlemlenmiştir. Antioksidan olarak uygulanan susam yağı renal interlökinlerin (IL-1 ve IL-6), tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α), heme oksijenaz- (HO-1), anigotensinojenin (AGT) ve hepatik glukoz ve yağ asitleri metabolizmasının genleri ekspresyonunu değiştirerek cypermetrini etkisiz hale getirdiği belirtilmiştir. Ayrıca böbrek ve karaciğer histolojisinde iyileşen dejeneratif değişiklikler olduğu gösterilmiştir (Soliman, Attia ve El-Ella, 2015).

Kadmiyum klorür ve kurşun nitrat tek tek ve kombinasyon şeklinde oral olarak 28 günlük muamele sonucunda ratlarda nefrotoksik ve hepatotoksik etkilere yol açmıştır. Karaciğer ve böbrek dokusunda oksidatif strese neden olmuş, plazmada organ fonksiyon testlerinde değişikliklere yol açmış aynı zamanda her iki organda patolojik değişikliklere neden olmuşlardır. Çalışmada antioksidan olarak kullanılan sesamolün ise tüm parametrelerde iyileşmeye sebep olduğu bildirilmiştir (Baş, Apaydın, Kalender ve Kalender, 2021).

Vücut hücrelerinin fonksiyonlarını yerine getirebilmesi için enerjiye ihtiyacı vardır ve bunu da oksidatif fosforilasyonla elde ettiği ATP ile sağlamaktadırlar. Hücreler bu işlemi gerçekleştirirken oksijeni kullanır ve karbondioksit oluşturur. Hücreler için gerekli oksijenin atmosfer havasından alınması ve artık ürün olan karbondioksitin uzaklaştırılmasına solunum denir. Solunum sistemi ise oksidatif fosforilasyon için gerekli oksijenin vücuda alınmasını, hücrelerde oluşan karbondioksitin vücuttan atılmasını sağlamaktadır (Bozdoğan, 2012: 318).

Memelilerde solunum sistemi, iki akciğer ile atmosfer havasını akciğerlere taşıyan iletili bölümden oluşmaktadır. İletici bölüm havayı akciğerlere ulaştıran ve akciğerlerden dış atmosfere götüren sağlam bir yapıdadır. Solunum bölümü ise gaz alış-verişinin gerçekleştiği yani solunumun gerçekleştiği yerdir. İletici bölüm nazal kaviteler, farinks, larinks, trake, bronşlar ve terminal bronşiyollerden oluşur. Solunum bölümü ise respiratuar bronşiyoller, alveolar kanallar, alveolar keseler ve alveollerden ibarettir (Ross ve Pawlina, 2014: 664-686).

Akciğerlerin görevleri; solunum gazlarının değişimini sağlamak, solunum havasıyla gelen zararlı ve yabancı maddelere karşı organizmayı korumak, vücut için gerekli maddelerin yapım, yıkım ve dönüştürülmesini sağlamak ve organizmanın pH kontrolünü sağlamaktır (Ross ve Pawlina, 2014: 664-686).

Akciğerlerinde gaz alışverişini sağlayan fonksiyonel birimler alveollerdir. Komşu alveollerin duvarı ortaktır ve interalveolar septum olarak adlandırılmaktadır. İnteralveolar septumda havanın bir alveolden diğerine sirkülasyonunu sağlayan alveolar porlar yer almaktadır. İnteralveolar septumta bulunan hücreler;

- Kapillerin endotel hücreleri
- Tip 1 alveolar (Tip I pnömosit) hücreler,
- Tip 2 alveolar (Tip II pnömosit) hücreler,
- Fibroblast ve mast hücrelerinden oluşan interstisyel hücreler,
- Alveolar makrofajlardır (Ross ve Pawlina, 2014: 664-686).

Solunum sistemi infektöz mikrobiyal ajanlar, gazlar, partiküller ve toksinler gibi birçok çevresel faktöre maruz kalmaktadır. Bununla birlikte solunum sistemi gelişmiş savunma ve onarım mekanizmalarına sahiptir. Yabancı ajanlar solunum sistemine girdiğinde akut inflamasyon ve doku değişikliklerine neden olabilirler. Bunlardan akut inflamasyon giderilip doku onarılacak normal yapı ve işlevine dönebilirken, inflamasyon ortadan kaldırılamazsa fibrosis, amfizem gibi patolojik durumların ortaya çıkmasına neden olabilir. Doku hasarını takiben hasarlı hücreler apoptoza yönlendirilirler (Smart ve Hodgson, 2008)

Oksidan/antioksidan dengesizliği sonucu ortaya çıkan oksidatif stres, inflamasyon, astım idiopatik pulmoner fibrosis, kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi solunum hastalıklarının önemli nedenleri arasındadır (Biswas ve Rahman, 2009).

Alveollerde epitel hasarı, alveolar epitelin veya iyon kanallarının geçirgenliğini değiştirebilir ve bunun sonucunda alveolar sıvı Emilimi azalarak yaygın ödem gelişmesine neden olabilir (Sartori ve Matthay, 2002).

Kadmiyum toksisitesinde hedef organlardan biri akciğerlerdir ve ratlardan izole edilen Klara hücreleri ve Tip II pnömositler ile gerçekleştirilen çalışmada kadmiyumun apoptozise neden olduğu tespit edilmiştir (Lag ve diğerleri, 2002).

İnsan bronşiyal epitel hücre kültürüne 2, 4, 6 ve 8 ppm civa klorid muamelesi yapılması sonucunda, civa kloridin serbest oksijen radikallerinin artışına, sitozolik kaspas-3 aktivasyonuna ve hücre ölümüne sebep olduğu ifade edilmiştir (Park ve Park, 2007).

Kurşun nitratın diyabetik ve diyabetik olmayan ratlara oral olarak 22,5 mg/kg dozunda 28 gün muamelesinin akciğer dokusunda antioksidan enzim aktivitelerinin inhibisyonuna ve MDA seviyesinde artışa yol açtığı belirtilmiştir Çalışmada antioksidan olarak uygulanan sodyum selenitin kurşun nitrat kaynaklı oksidatif stresi azalttığı belirtilmiştir (Apaydın, Kalender ve Baş, 2014).

Kadmiyum klorid ve organofosfatlı bir insektisit olan klorprifos ile yapılan çalışmada ratlara oral olarak 28 gün boyunca şeklinde maddeler tek tek ve birlikte uygulanmasıyla akciğer dokusunda histopatolojik değişiklikler meydana geldiği tespit edilmiştir. Akciğer dokusunda alveolar epitel mimarisinin kaybıyla birlikte amfizematöz alveoller, lenfositlerin infiltrasyonu ile interstisyel ödem, bronşiyal epitel hücrelerinin hafif hiperplazisi bildirilmiştir. Kombinasyon şeklinde ise gözlenen patolojik değişikliklerin daha şiddetli olduğu vurgulanmıştır (Yadala, Madhuri, Lakshman, Reddy ve Kalakumar, 2020).

Bu tez çalışmasında ağır metal olan kurşun nitrat ve kadmiyum kloridin Wistar albino rat akciğer dokusu üzerindeki toksik etkisi ve antioksidan özelliğe sahip sesamolün koruyucu özellikleri araştırılmıştır. Araştırmada akciğer dokusundaki antioksidan enzim aktiviteleri (SOD, CAT, GPx, GST) ve lipid peroksidasyonun önemli bir belirleyicisi olan MDA seviyesindeki değişiklikler ve akciğer dokusunda histopatolojik değişiklikler değerlendirilmiştir.

2. MATERİYAL VE YÖNTEM

2.1. Hayvanlar

Bu tez çalışmasında hayvan deneyleri için Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından izin alınmıştır (G.Ü.ET- 17.086). Çalışma için 48 adet erkek Wistar rat (200-250 g) kullanılmış ve her grupta 6 deney hayvanı olacak şekilde 8 çalışma grubu oluşturulmuştur. Ratlar, su ve standart laboratuvar diyeti ile beslenmiş, 12 saat karanlık, 12 saat aydınlık fotoperiyodu uygulanmış, 20 ± 2 °C oda sıcaklığında muhafaza edilmiştir.

2.2. Kimyasallar

Deneysel çalışmada kurşun nitrat $Pb(NO_3)_2$, kadmiyum klorür ($CdCl_2$) ve sesamol Sigma'dan (St. Lois, MO) temin edilmiştir. Uygulama için kurşun nitrat, kadmiyum klorür ve sesamol distile su içinde çözülerek hazırlanmıştır.

2.3. Hayvanlara Uygulama Planı

48 Wistar rat deneysel çalışma için kontrol grubu (n=6) ve uygulama grubu (n=42) olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Çizelge 2.1 de çalışmada yer alan gruplar ve deney boyunca ratlara uygulanan kimyasal maddelerin dozları gösterilmiştir.

Çalışmada kullanılan kimyasal maddelerin uygulama dozları daha önceki çalışmalar temel alınarak belirlenmiştir. Kurşun nitrat 90 mg/kg vücut ağırlığı (v.a.) (1/25 LD₅₀) (Plastunov ve Zub, 2008; Sharma, Sharma ve Kansal, 2010), kadmiyum klorür 3 mg/kg v.a.(1/25 LD₅₀) (El-Demerdash ve diğerleri, 2004) ve sesamol 50 mg/kg v.a. (Hemalatha, Pugalendi ve Saravanan, 2013) dozlarında ratlara gavaj yoluyla günden bir defa verilmiştir.

Ratlara kurşun nitrat, kadmiyum klorür ve sesamol uygulamaları sabah saatlerinde (9.00-11.00) arasında gerçekleştirilmiştir. Maddelerin uygulandığı ilk gün deneyin 0. günü olarak kabul edilmiş, uygulamalar 28 gün devam etmiştir. Deneysel sürecinin sonunda ratlar, intramuskular (i.m.) yolla ketamin ve ksilazin kombinasyonu ile anestezi altında disekte edilerek akciğer dokuları alınmıştır.

Çizelge 2.1. Çalışma grupları ve uygulama dozları

Grup No	Gruplar	Hayvan Sayısı	Uygulanan Madde Miktarı
1	Kontrol grubu	6	-
2	Sesamol grubu	6	50 mg/kg v.a. sesamol
3	Kurşun nitrat grubu	6	90 mg/kg v.a. kurşun nitrat
4	Kadmiyum klorür grubu	6	3 mg/kg v.a. kadmiyum klorür
5	Kurşun nitrat+kadmiyum klorür grubu	6	90 mg/kg v.a kurşun nitrat+3 mg/kg v.a. kadmiyum klorür
6	Kurşun nitrat+sesamol grubu	6	90 mg/kg v.a kurşun nitrat+50 mg/kg v.a. sesamol
7	Kadmiyum klorür +sesamol grubu	6	3 mg/kg v.a kadmiyum klorür+50 mg/kg v.a. sesamol
8	Kurşun nitrat+kadmiyum klorür+ sesamol grubu	6	90 mg/kg v.a. kurşun nitrat+3 mg/kg v.a. kadmiyum klorür +50 mg/kg v.a. sesamol

2.3.1. Grup: Kontrol grubu

Kontrol grubu ratlara herhangi bir işlem uygulanmamıştır. Ratlara laboratuvar diyeti ve serbest su verilmiştir.

2.3.2. Grup: Sesamol grubu

Ratların her birine günlük olarak 50 mg/kg v.a. sesamol distile su içinde (1 ml/kg v.a.) çözülerek gavaj yoluyla uygulanmıştır.

2.3.3. Grup: Kurşun nitrat uygulanan grup

Ratların her birine günlük olarak 90 mg/kg v.a. kurşun nitrat distile su içinde (1 ml/kg v.a.) çözülerek gavaj yoluyla uygulanmıştır.

2.3.4. Grup: Kadmiyum klorür uygulanan grup

Ratların her birine günlük olarak 3 mg/kg v.a. kadmiyum klorür distile su içinde (1 ml/kg v.a.) çözülerek gavaj yoluyla uygulanmıştır.

2.3.5. Grup: Kurşun nitrat + kadmiyum klorür uygulanan grup

Ratların her birine günlük olarak 90 mg/kg v.a. kurşun nitrat distile su içinde (1 ml/kg v.a.) çözülerek gavaj yoluyla uygulanmıştır. Aynı ratlara 3 mg/kg v.a. kadmiyum klorür distile su içinde (1 ml/kg v.a.) çözülerek gavaj yoluyla uygulanmıştır.

2.3.6. Grup: Kurşun nitrat + sesamol uygulanan grup

Ratların her birine günlük olarak 90 mg/kg v.a. kurşun nitrat distile su içinde (1 ml/kg v.a.) çözülerek gavaj yoluyla uygulanmıştır. Aynı ratlara 50 mg/kg v.a. sesamol distile su içinde (1 ml/kg v.a.) çözülerek gavaj yoluyla uygulanmıştır.

2.3.7. Grup: Kadmiyum klorür ve sesamol uygulanan grup

Ratların her birine günlük olarak 3 mg/kg v.a. kadmiyum klorür distile su içinde (1 ml/kg v.a.) çözülerek gavaj yoluyla uygulanmıştır. Aynı ratlara 50 mg/kg v.a. sesamol distile su içinde (1 ml/kg v.a.) çözülerek gavaj yoluyla uygulanmıştır.

2.3.8. Grup: Kurşun nitrat + kadmiyum klorür + sesamol uygulanan grup

Ratların her birine günlük olarak 90 mg/kg v.a. kurşun nitrat distile su içinde (1 ml/kg v.a.) çözülerek gavaj yoluyla uygulanmıştır. Aynı ratlara 3 mg/kg v.a. kadmiyum klorür distile su içinde (1 ml/kg v.a.) çözülerek gavaj yoluyla uygulanmıştır. Ayrıca ratlara 50 mg/kg v.a. sesamol distile su içinde (1 ml/kg v.a.) çözülerek gavaj yoluyla uygulanmıştır.

2.4. Biyokimyasal İncelemeler

Ratlardan disekte edilerek alınan akciğer dokuları sodyum fosfat tamponu (pH: 7.2) ile yıkandı. Yıkanan dokular sıvı azot ile dondurularak -80 °C'de analiz işlemi

gerçekleştirilene kadar muhafaza edildi. Akciğerler homojenizasyon tamponu (pH: 7.4) içinde Heidolph Silent Crusher M marka teflon homojenizatör kullanılarak homojenize edildi. Homojenatlar MDA miktarının tayini ve SOD, CAT, GPx ve GST enzim aktivitelerinin tayini için santrifüj edilerek hazırlandı. Antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA miktarları uygun metodlar kullanılarak spektrofotometrede (Shimadzu UV 1700, Kyoto, Japan) örneklerin absorbansı ölçülerek belirlenmiştir. Dokuların protein konsantrasyonu Lowry, Rosebrough, Farr ve Randall'in (1951) tanımladığı metoda göre standart olarak bovin serum albumin kullanılarak ölçülmüştür.

2.4.1. Malondialdehit miktarının belirlenmesi

Akciğer dokularındaki malondialdehit miktarı Ohkawa, Ohishi ve Yagi (1979) tarafından tanımlanan metoda uygun olarak 532 nm'de tiyobarbitürik asit ile reaksiyona giren lipid peroksidasyonunun son ürünü olan malondialdehit miktarı ölçülerek belirlenmiştir MDA miktarı nmol/mg protein olarak ifade edilmiştir.

2.4.2. Antioksidan enzim aktivitelerinin belirlenmesi

Süperoksit dismutaz (SOD) enzim aktivitesi

Total SOD aktivitesinin belirlenmesinde Marklund ve Marklund'un (1974) geliştirdiği yöntemden yararlanılmıştır. Spektrofotometrede pyrogallol'un 440 nm'de 3 dakikada alkali ortamda otooksidasyonu ile yükselen absorbans ölçülmüş ve pyrogallol'un otooksidasyonun % 50 inhibiyonuna neden olan protein miktarı bir ünite toplam SOD aktivitesi olarak hesaplanmıştır. Homojenattaki 1mg protein başına toplam SOD aktivitesi U/mg protein olarak ifade edilmiştir.

Katalaz (CAT) enzim aktivitesi

CAT aktivitesi Aebi (1984) tarafından tanımlanan metoda uygun olarak ölçülmüştür. %1'lik Triton X-100 ilave edilerek peroksizomlardaki katalaz açığa çıkartılmıştır. Enzimatik reaksiyonun başlatılması için hidrojen peroksit kullanılmış ve üç dakika boyunca 240 nm'de H₂O₂'in parçalanmasını gösteren azalan absorbans ölçülmüştür. Hesaplamalar yapılarak enzim aktivitesi mmol/mg protein olarak ifade edilmiştir.

Glutasyon peroksidaz (GPx) enzim aktivitesi

GPx aktivitesinin belirlenmesinde Paglia ve Valentine (1987) tarafından belirtilen yöntem kullanılmıştır. Okside glutasyon (GSSG) ve nikotinamid-adenin-dinükleotid hidrojen fosfat'ı (NADPH) substrat olarak kullanan glutasyon redüktazın 340 nm'de NADPH'ı okside etmesi ile meydana gelen absorbansın ölçülmesi temeline dayanmaktadır. GPx aktivitesi 1 dakikada 1 mg protein tarafından harcanan NADPH miktarı olarak hesaplanmıştır. Enziminin spesifik aktivitesi nmol/mg protein olarak ifade edilmiştir.

Glutasyon-S-transferaz (GST) enzim aktivitesi

GST enzim aktivitesinin belirlenmesinde Habig, Pabst ve Jakoby (1974) tarafından geliştirilen metot kullanılmıştır. GST'nin bütün izozimleri için 1-chloro-2,4-dinitrobenzen (CDNB) substrat olarak kullanılmaktadır. GST enzimi tarafından CDNB, indirgenmiş glutasyon (GSH) ile konjuge edilerek GSH'ın oksidasyonuna bağlı olarak 340 nm'de enzim aktivitesi tayini yapılmıştır. Hesaplamalar yapıldıktan sonra spesifik enzim aktivitesi $\mu\text{mol/mg}$ protein olarak ifade edilmiştir.

2.5. Işık Mikroskobu İncelemeleri

Disekte edilen ratlardan alınan akciğer dokuları ışık mikroskobu incelemeleri için %10 nötral formaldehit çözeltisi içinde tespit edilmiş ve rutin doku takip işlemlerinden geçirilmiştir. Yıkama ve dehidrasyon işlemlerini takiben akciğer dokuları parafine gömülerek, bloklanmış. Bloklanan akciğer dokularından mikrotom (Microm marka) ile 4-6 μ kalınlığında kesitler alınmıştır. Elde edilen kesitler Hematoksilen-Eozin ile boyanmış ve entellan ile kapatılarak daimi hale getirilmiştir. Hazırlanan preparatlar ToupCam XCAM 1080PHB kamera ataçmanlı Olympus CX43 mikroskop ile incelenerek fotoğrafları çekilmiştir.

2.6. İstatistiksel Analizler

Çalışma sonucunda elde edilen verilerin istatistiksel analizi, Windows SPSS 23.0 bilgisayar programında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Tukey testi kullanılarak

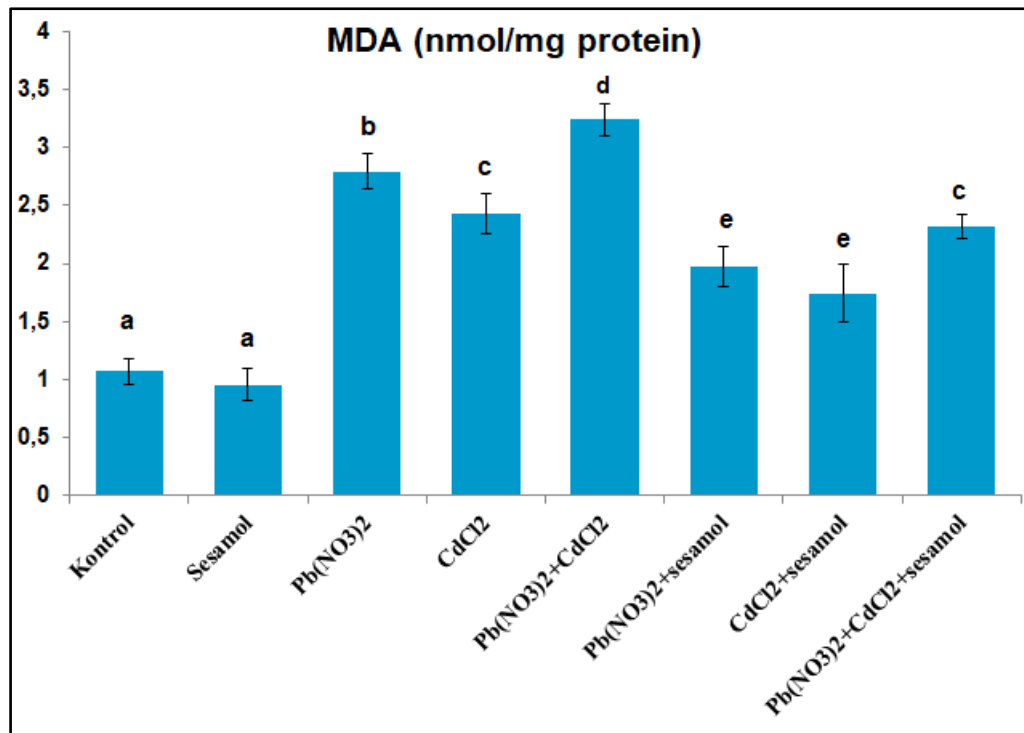
değerlendirilmiştir. Sonuçlar grupta yer alan 6 ratın verilerinin ortalaması $\pm$ standart sapma olarak verilmiş ve $P<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3. ARAŞTIRMA BULGULARI

3.1. Malondialdehit Miktarının Değerlendirilmesi

Akciğer dokusunda MDA seviyesi bakımından kontrol grubu ve sesamol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Şekil 3.1). Kurşun nitrat, kadmiyum klorür ve kurşun nitrat + kadmiyum klorür muameleli tüm gruplarda MDA seviyelerinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir (Şekil 3.1). Bu artış kurşun nitrat + kadmiyum klorür grubunda, kurşun nitrat grubu ve kadmiyum klorür grubuna göre daha fazladır (Şekil 3.1).

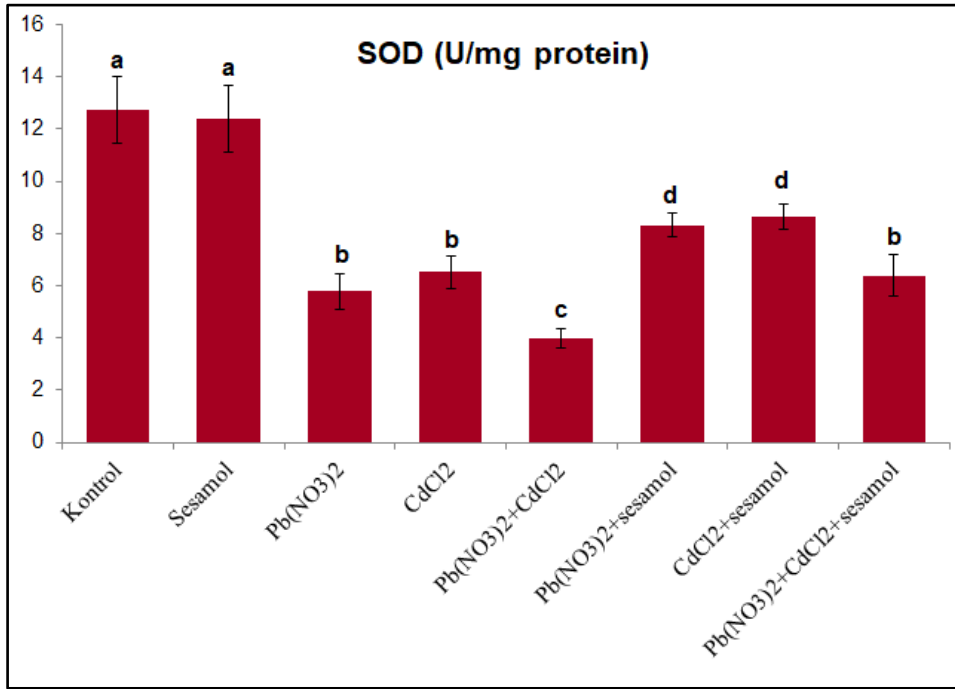
Kurşun nitrat + sesamol, kadmiyum klorür + sesamol ve kurşun nitrat + kadmiyum klorür + sesamol gruplarında MDA seviyelerinde, kurşun nitrat, kadmiyum klorür ve kurşun nitrat + kadmiyum klorür muameleli gruplar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu belirlenmiştir (Şekil 3.1).



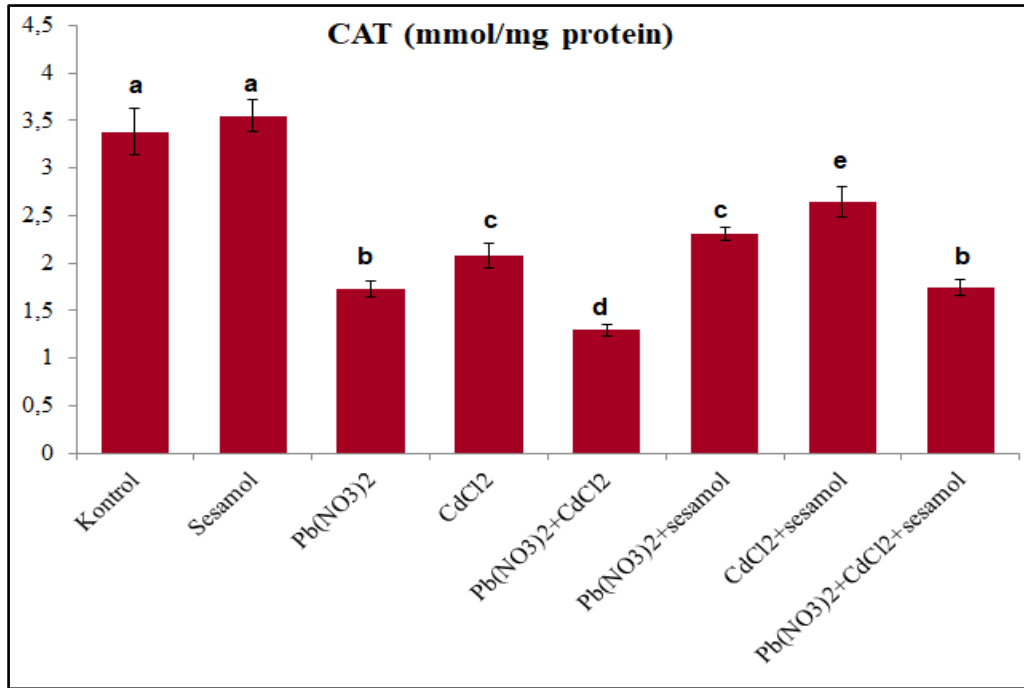
Şekil 3.1. Ratlarda akciğer dokusunda kontrol ve uygulama gruplarının MDA seviyeleri. Sütunlar üzerindeki harfler gruplar arasındaki farklılığı ifade etmektedir, aynı harfteki gruplar arasında farklılık bulunmamaktadır ($P < 0,05$). Pb(NO₃)₂: Kurşun nitrat; CdCl₂: Kadmiyum klorür

3.2. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Değerlendirilmesi

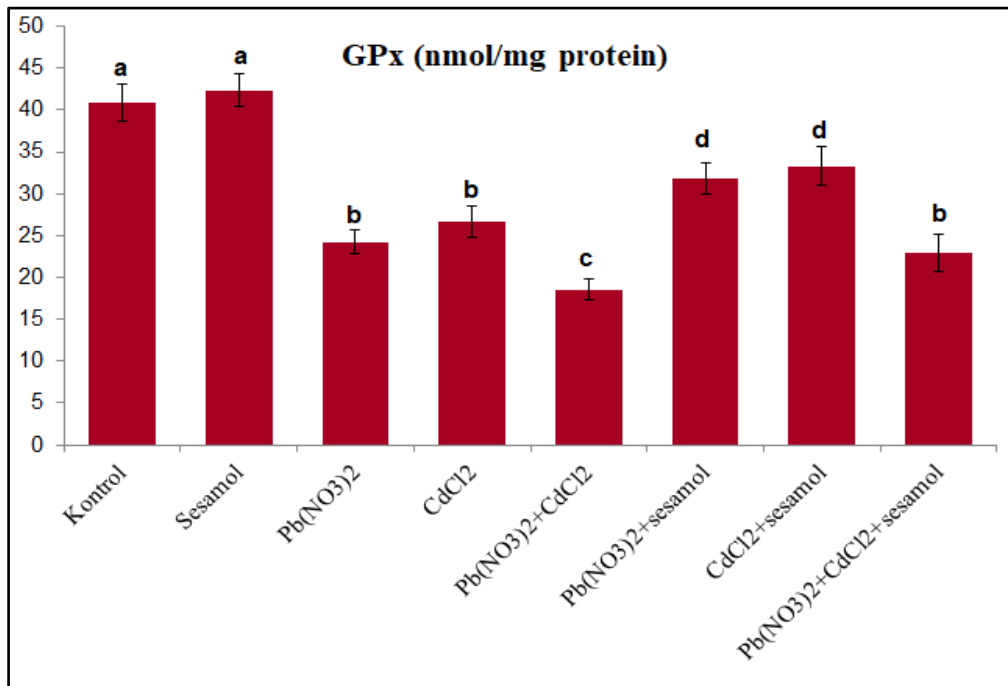
Akciğer dokularında SOD, CAT, GPx ve GST enzim aktiviteleri bakımından kontrol grubu ve sesamol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Şekil 3.2-3.5). Kurşun nitrat, kadmiyum klorür ve kurşun nitrat + kadmiyum klorür muameleli tüm grupları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında SOD, CAT, GPx ve GST enzim aktiviteleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edilmiştir (Şekil 3.2-3.5). Enzim aktivitelerindeki azalma kurşun nitrat + kadmiyum klorür grubunda tek tek ağır metal uygulanan gruplara kıyasla daha fazladır (Şekil 3.2-3.5). Kurşun nitrat + sesamol, kadmiyum klorür + sesamol ve kurşun nitrat + kadmiyum klorür + sesamol gruplarında SOD, CAT, GPx ve GST enzim aktiviteleri, kurşun nitrat, kadmiyum klorür ve kurşun nitrat + kadmiyum klorür muameleli gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı bir artış göstermiştir (Şekil 3.2-3.5).



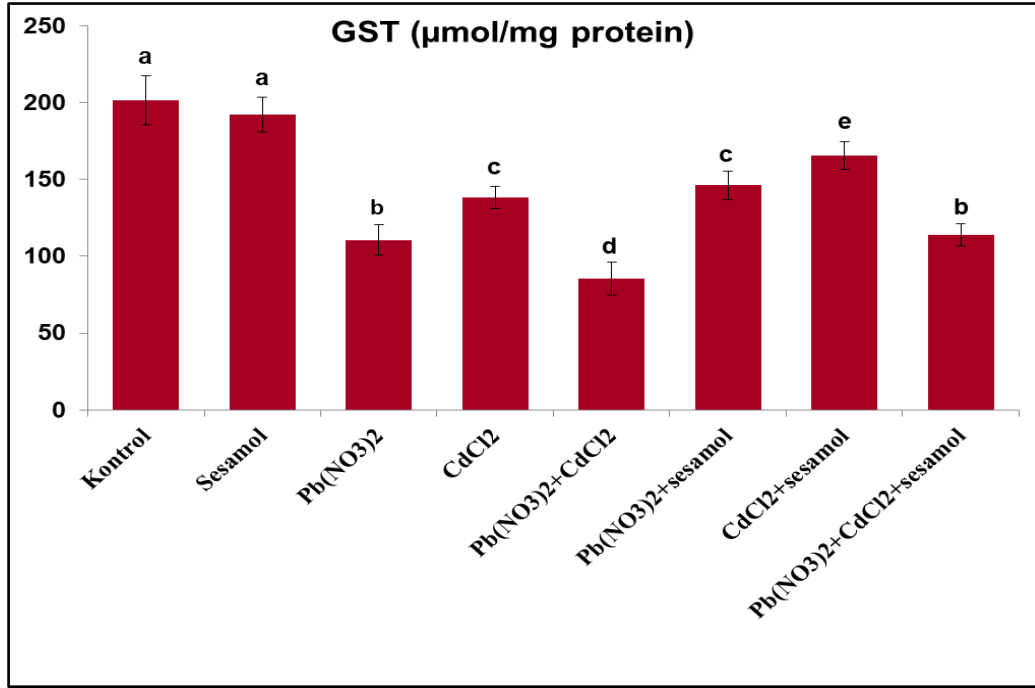
Şekil 3.2. Ratlarda akciğer dokusunda kontrol ve uygulama gruplarının SOD enzim aktiviteleri. Sütunlar üzerindeki harfler gruplar arasındaki farklılığı ifade etmektedir, aynı harf ile işaretlenmiş gruplar arasında farklılık bulunmamaktadır ($P < 0,05$). Pb(NO₃)₂: Kurşun nitrat; CdCl₂: Kadmiyum klorür



Şekil 3.3. Ratlarda akciğer dokusunda kontrol ve uygulama gruplarının CAT enzim aktiviteleri. Sütunlar üzerindeki harfler gruplar arasındaki farklılığı ifade etmektedir, aynı harf ile işaretlenmiş gruplar arasında farklılık bulunmamaktadır ($P<0,05$). Pb(NO₃)₂: Kurşun nitrat; CdCl₂: Kadmiyum klorür



Şekil 3.4. Ratlarda akciğer dokusunda kontrol ve uygulama gruplarının GPx enzim aktiviteleri. Sütunlar üzerindeki harfler gruplar arasındaki farklılığı ifade etmektedir, aynı harf ile işaretlenmiş gruplar arasında farklılık bulunmamaktadır ($P<0,05$). Pb(NO₃)₂: Kurşun nitrat; CdCl₂: Kadmiyum klorür



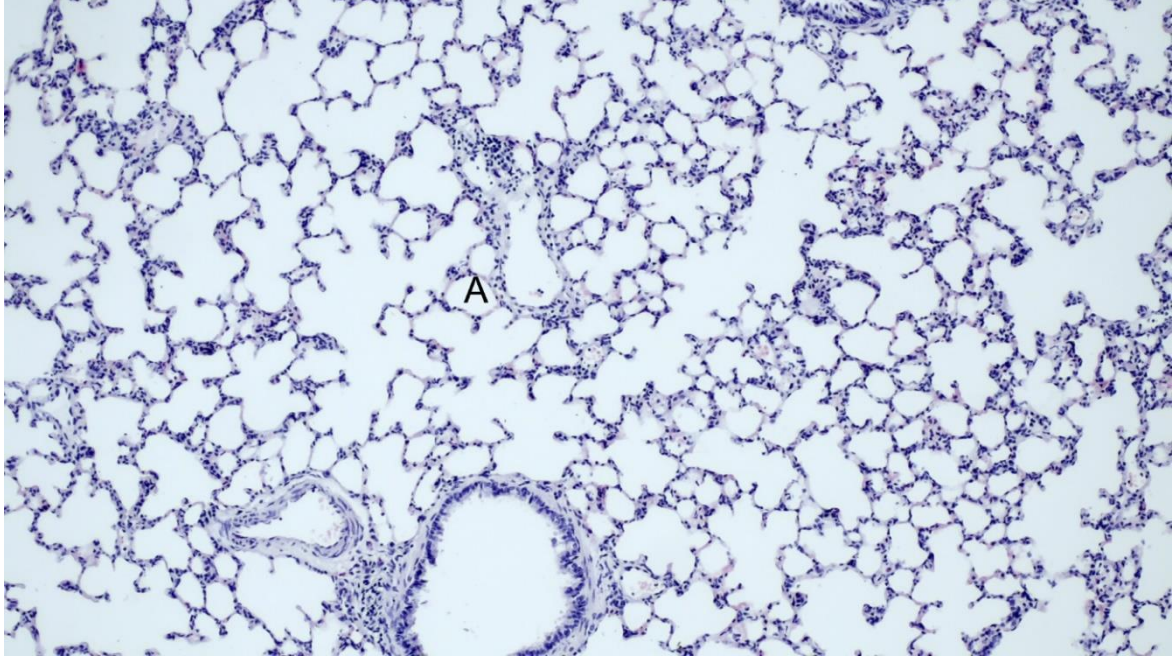
Şekil 3.5. Ratlarda akciğer dokusunda kontrol ve uygulama gruplarının GST enzim aktiviteleri. Sütunlar üzerindeki harfler gruplar arasındaki farklılığı ifade etmektedir, aynı harf ile işaretlenmiş gruplar arasında farklılık bulunmamaktadır ($P<0,05$). Pb(NO₃)₂: Kurşun nitrat; CdCl₂: Kadmiyum klorür

3.3. Işık Mikroskobu Bulguları

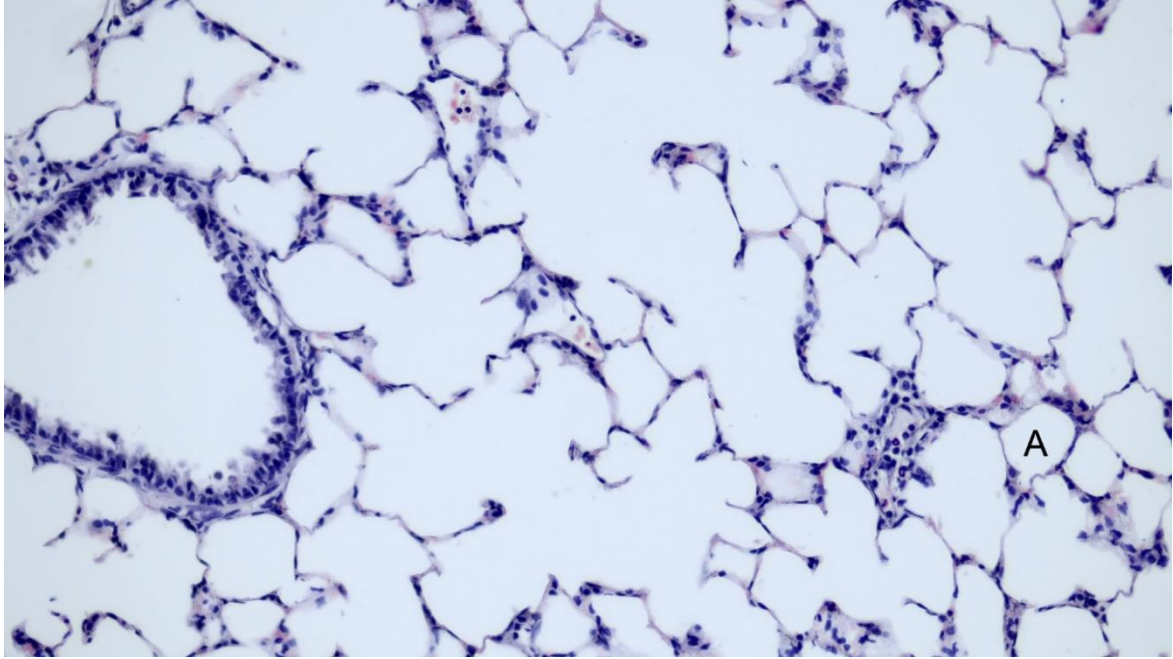
Deney süresinin sonunda kontrol grubu ve sesamol grubu ratların akciğer dokuları ışık mikroskobu ile incelendiğinde alveollerin ve bronşiyollerin normal histolojik yapıda olduğu izlenmiş ve patolojik bir bulguya rastlanmamıştır (Resim 3.1–3.2).

Kurşun nitrat ve kadmiyum klorürün tek başına ve birlikte uygulandığı ratların akciğer dokusunda alveolar dilatasyon, interalveolar septumda kalınlaşma, hücre infiltrasyonu, bronşiyal epitelde dejenerasyon ve hemoraji olduğu tespit edilmiştir (Resim 3.3- 3.11).

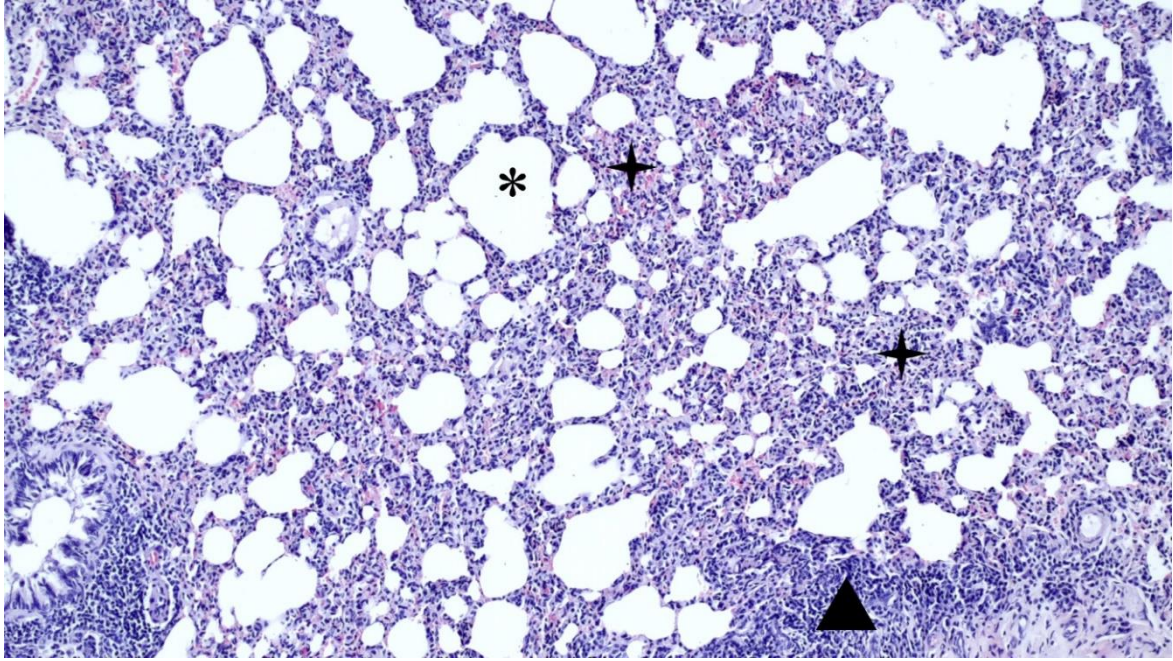
Kurşun nitrat + sesamol ve kadmiyum klorür + sesamol ve kurşun nitrat + kadmiyum klorür + sesamol muameleli ratların akciğer dokularında alveolar dilatasyon, interalveolar septumda kalınlaşma, hücre infiltrasyonu, bronşiyal epitelde dejenerasyon gözlenmiştir (Resim 3.12- 3.17). Çizelge 3.1’de histopatolojik değerlendirmeler gruplar arasında karşılaştırılmalı olarak verilmiştir.



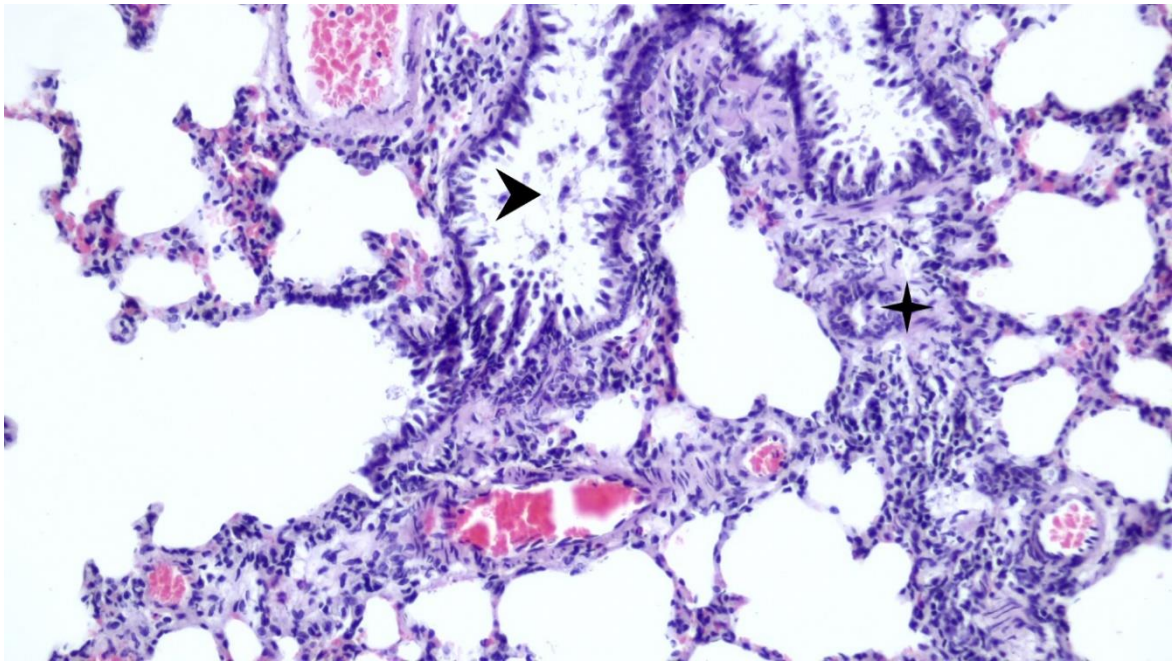
Resim 3.1. Kontrol grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı, H&E, X100. Alveolar kese (A)



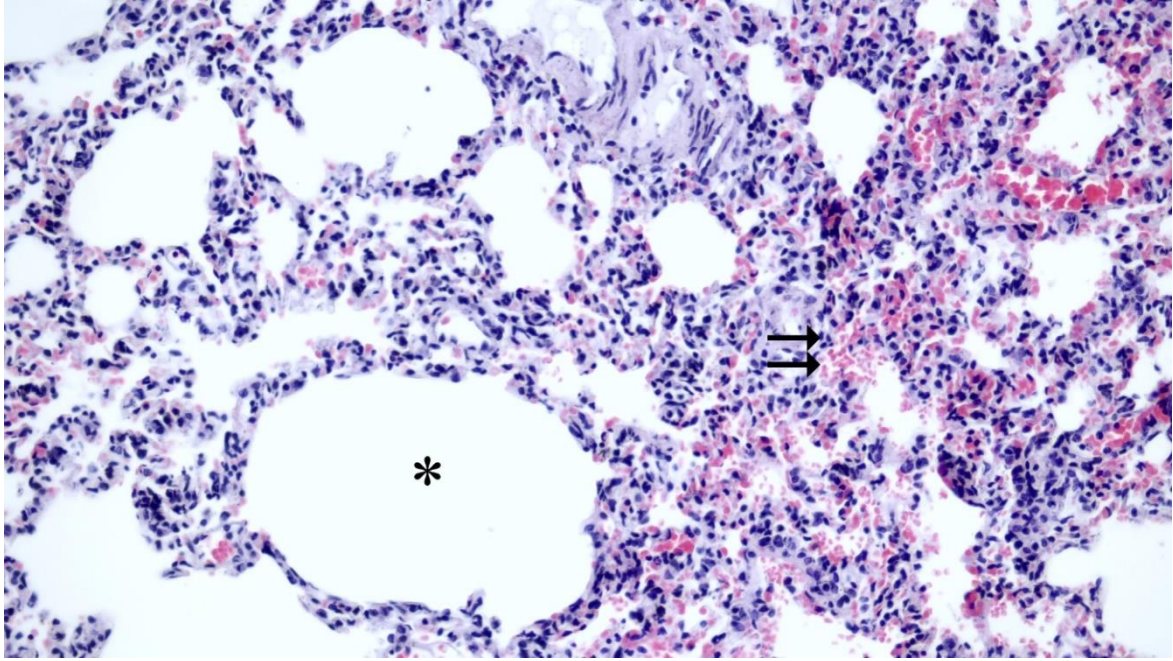
Resim 3.2. Sesamol grubu ratların akciğer dokusu histolojik yapısı, H&E, X200. Alveolar kese (A)



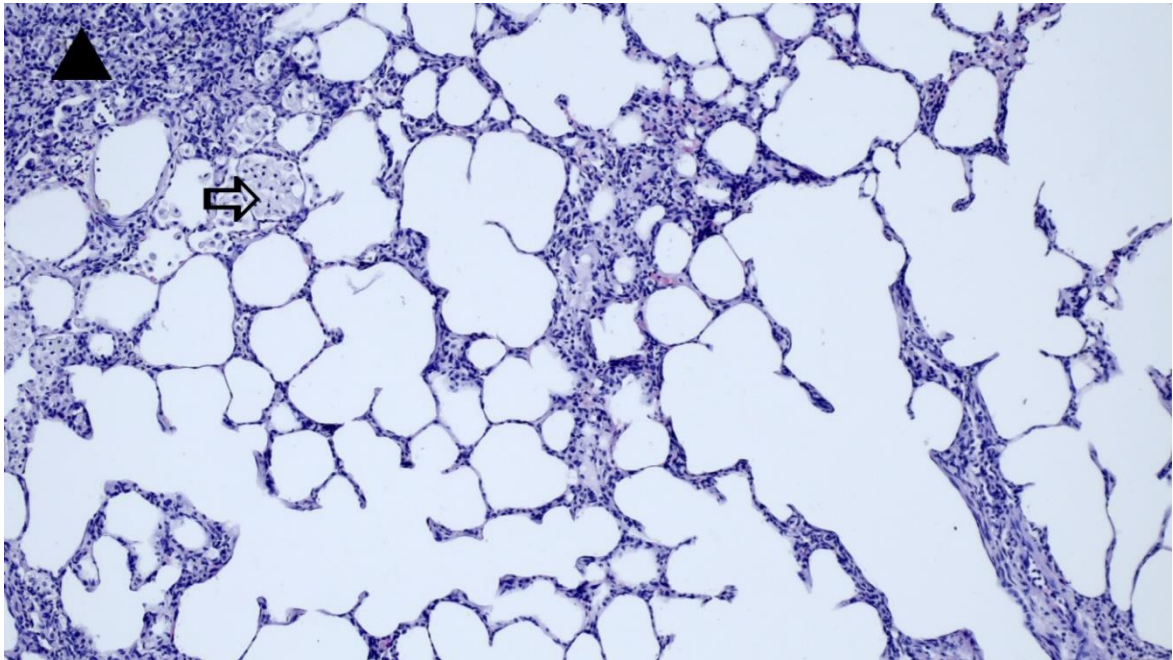
Resim 3.3. Kurşun nitrat grubundaki ratların akciğer dokusu histolojik yapısı, H&E, X100. İnteralveolar septumda kalınlaşma (+), alveolar dilitasyon (*), inflamatuvar hücre infiltrasyonu (▲)



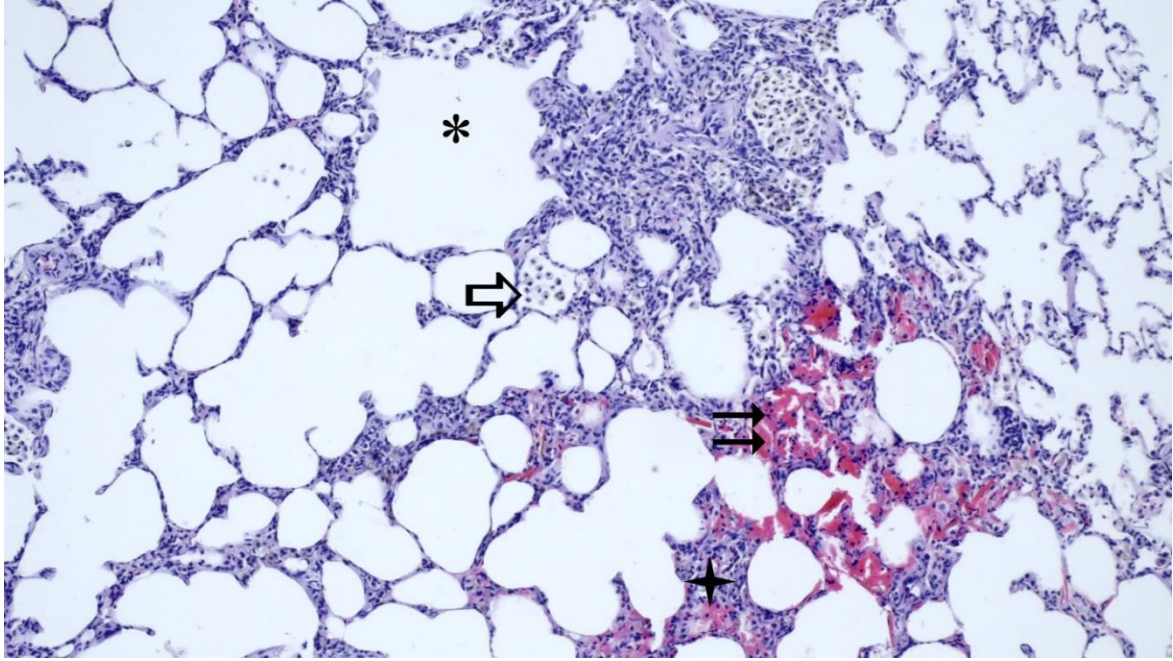
Resim 3.4. Kurşun nitrat grubundaki ratların akciğer dokusu histolojik yapısı, H&E, X200. İnteralveolar septumda kalınlaşma (+), bronşiyal epitelde dejenerasyon (▶)



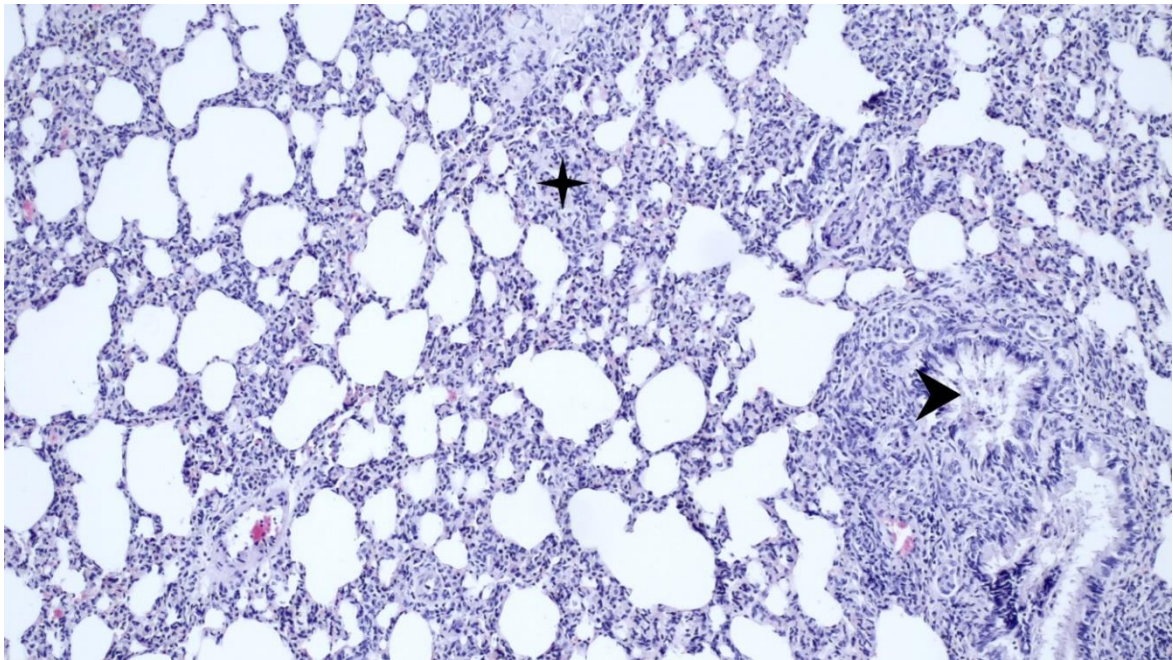
Resim 3.5. Kurşun nitrat grubundaki ratların akciğer dokusu histolojik yapısı, H&E, X200. Alveolar dilitasyon (*), hemoraji (⇔)



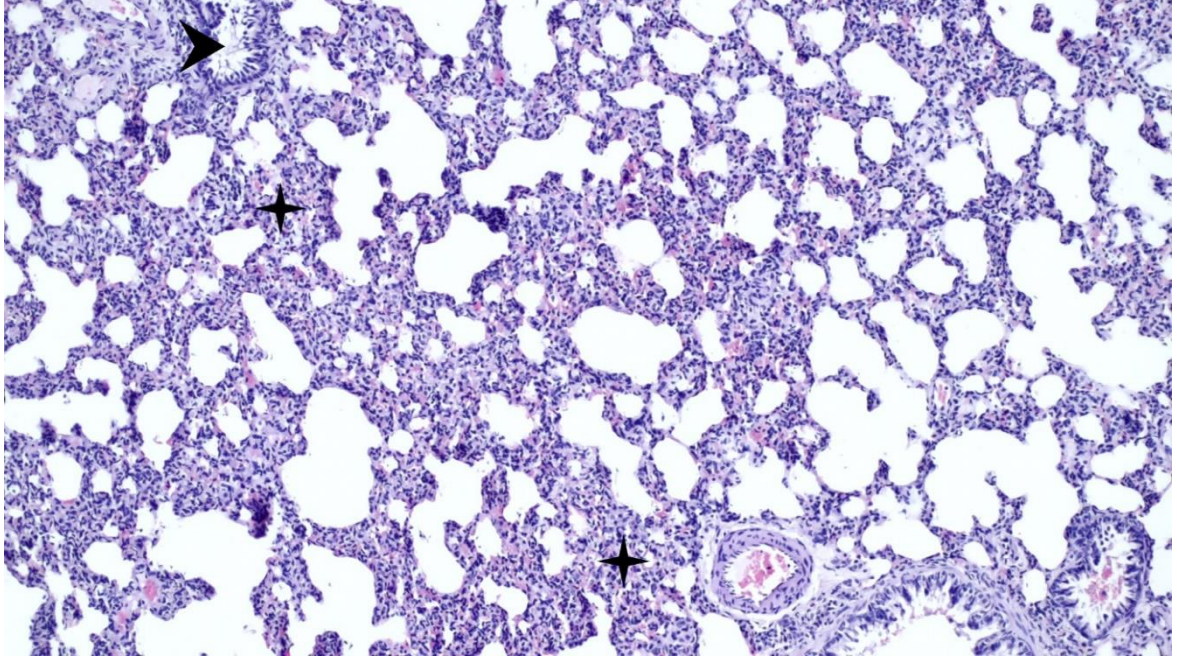
Resim 3.6. Kadmiyum klorür grubundaki ratların akciğer dokusu histolojik yapısı, H&E, X100. Alveollerde inflamatuvar reaksiyon (⇔), inflamatuvar hücre infiltrasyonu (▲)



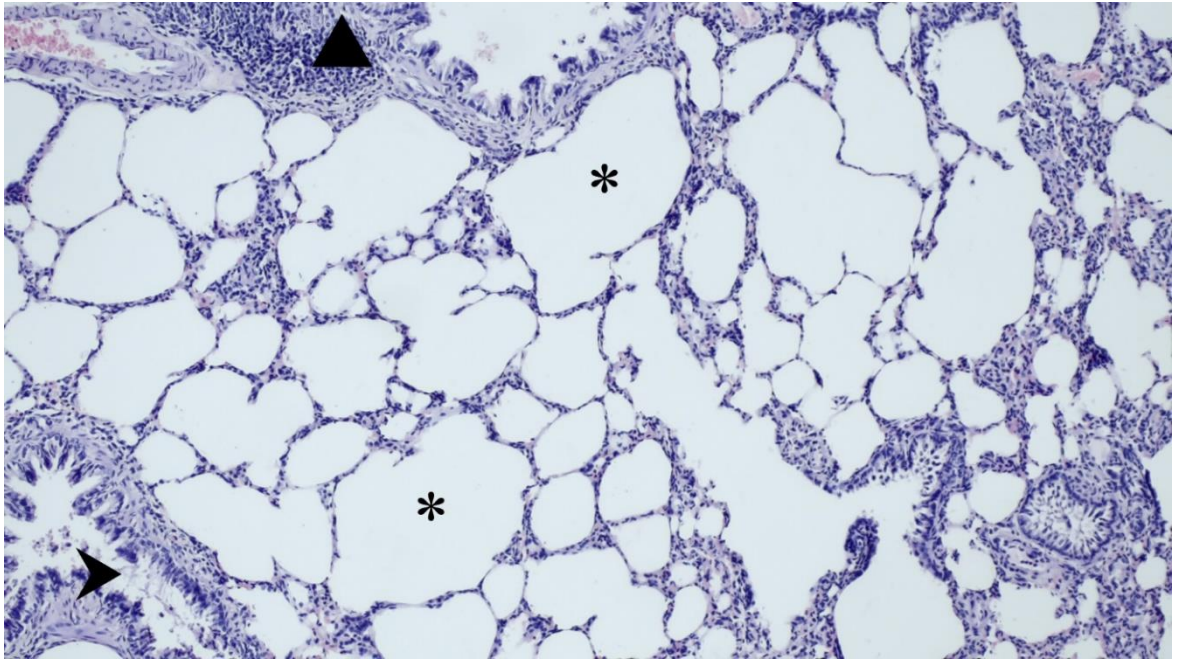
Resim 3.7. Kadmiyum klorür grubundaki ratların akciğer dokusu histolojik yapısı, H&E, X100. Alveollerde inflamatuvar reaksiyon (⇒), alveolar dilitasyon (*), interalveolar septumda kalınlaşma (+), hemoraji (⇒)



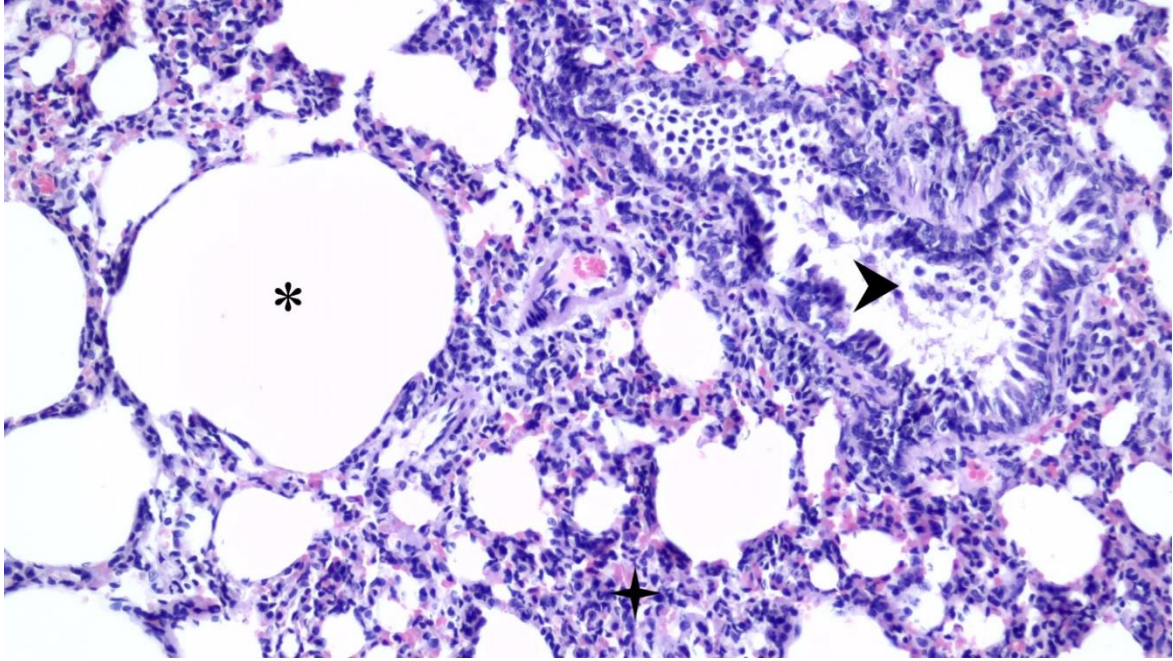
Resim 3.8. Kadmiyum klorür grubundaki ratların akciğer dokusu histolojik yapısı, H&E, X100. Bronşiyal epitelde dejenerasyon (➤), interalveolar septumda kalınlaşma (+)



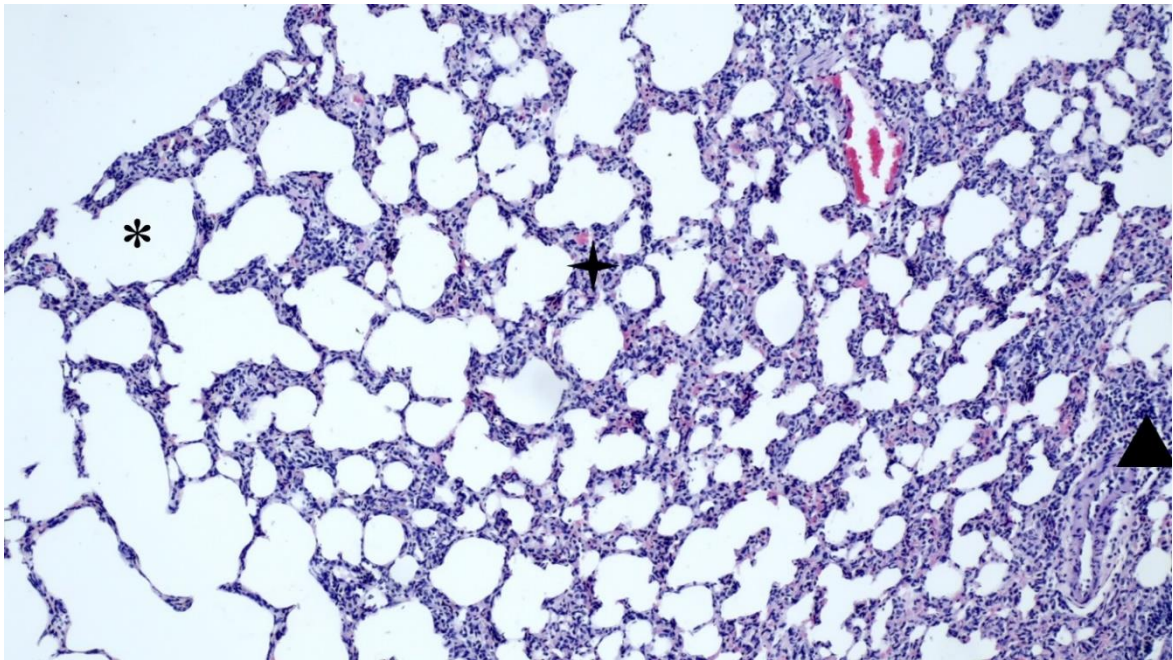
Resim 3.9. Kurşun nitrat + kadmiyum klorür grubundaki ratların akciğer dokusu histolojik yapısı, H&E, X100. Bronşiyal epitelde dejenerasyon (➤), interalveolar septumda kalınlaşma (+)



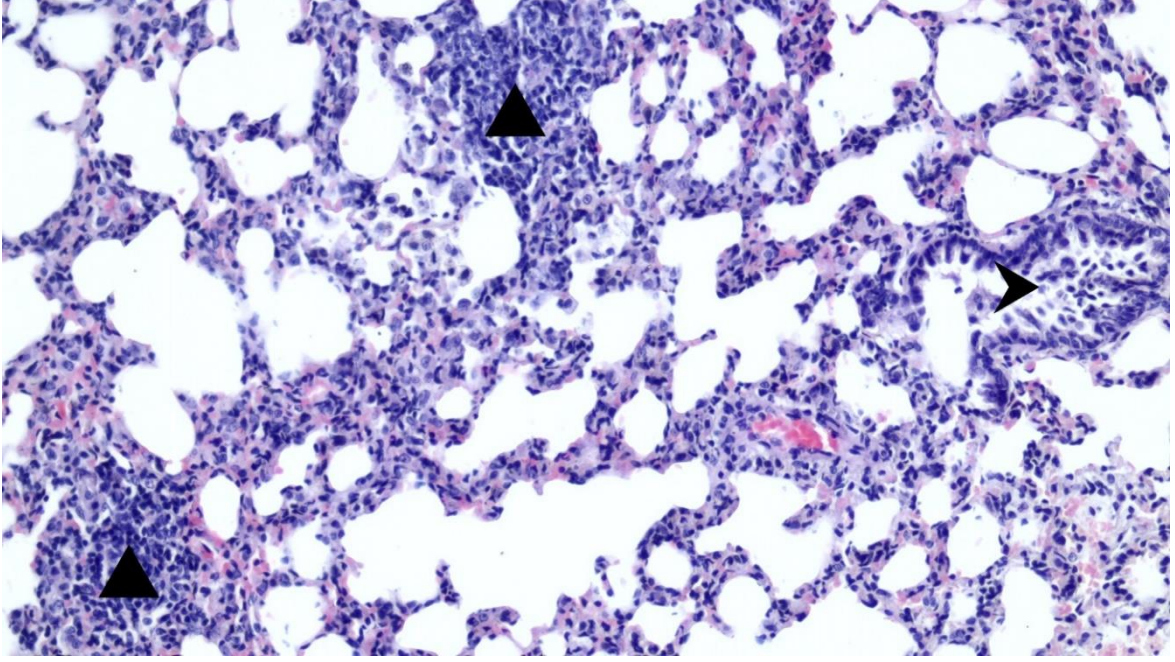
Resim 3.10. Kurşun nitrat + kadmiyum klorür grubundaki ratların akciğer dokusu histolojik yapısı, H&E, X100. Bronşiyal epitelde dejenerasyon (➤), alveolar dilatasiyon (*), inflamatuvar hücre infiltrasyonu (▲)



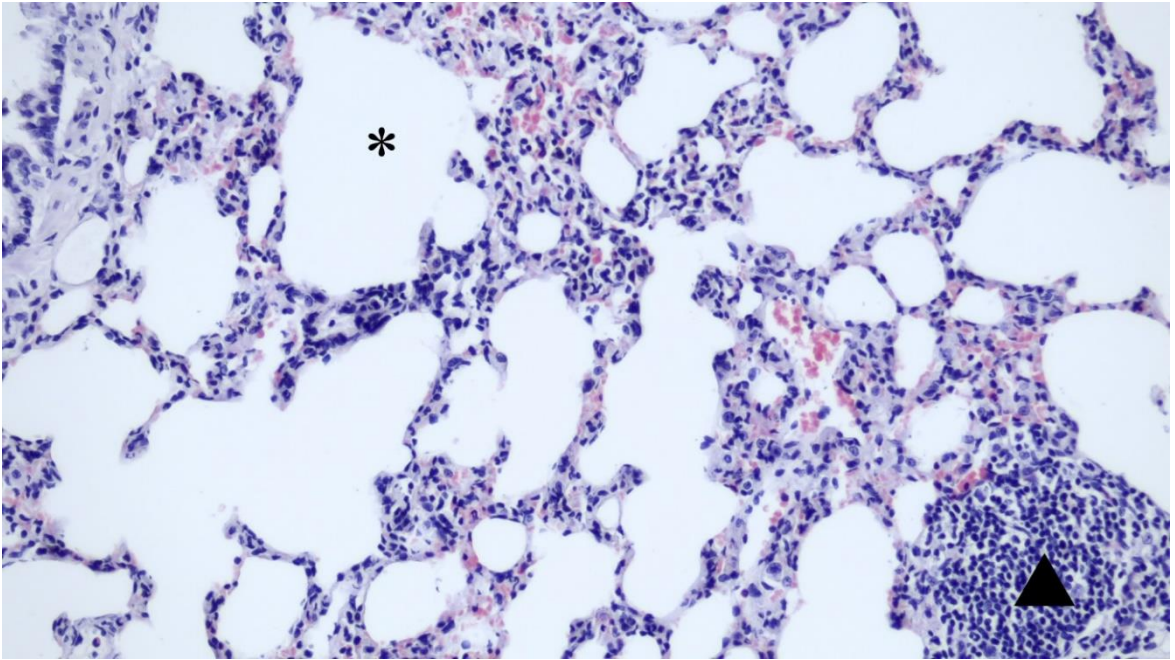
Resim 3.11. Kurşun nitrat + kadmiyum klorür grubundaki ratların akciğer dokusu histolojik yapısı, H&E, X200. Bronşiyal epitelde dejenerasyon (➤), interalveolar septumda kalınlaşma (+), alveolar dilitasyon (*)



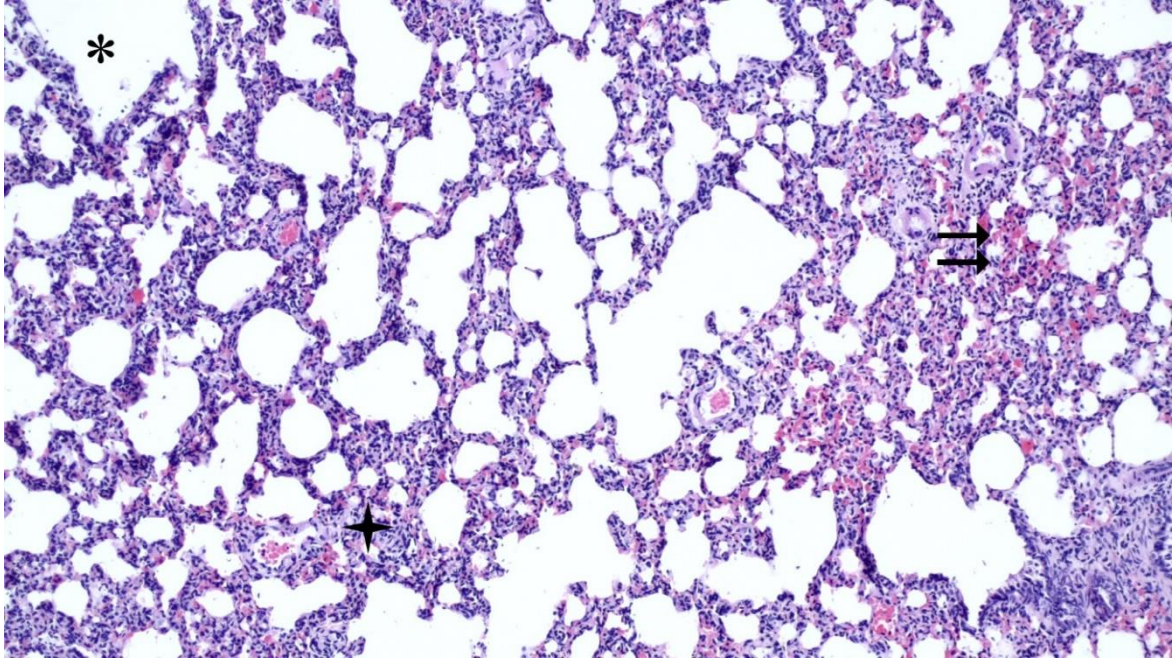
Resim 3.12. Kurşun nitrat + sesamol grubundaki ratların akciğer dokusu histolojik yapısı, H&E, X100. Alveolar dilitasyon (*), interalveolar septumda kalınlaşma (+), inflamatuvar hücre infiltrasyonu (▲)



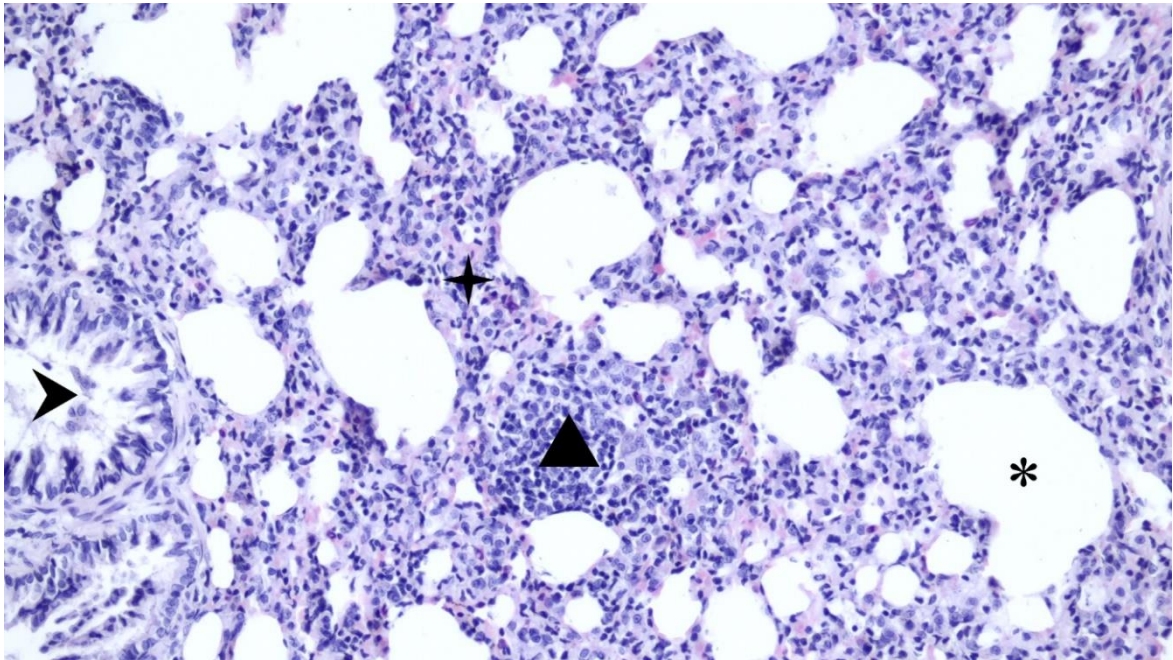
Resim 3.13. Kurşun nitrat + sesamol grubundaki ratların akciğer dokusu histolojik yapısı, H&E, X200. Bronşiyal epitelde dejenerasyon (►), inflamatuvar hücre infiltrasyonu (▲)



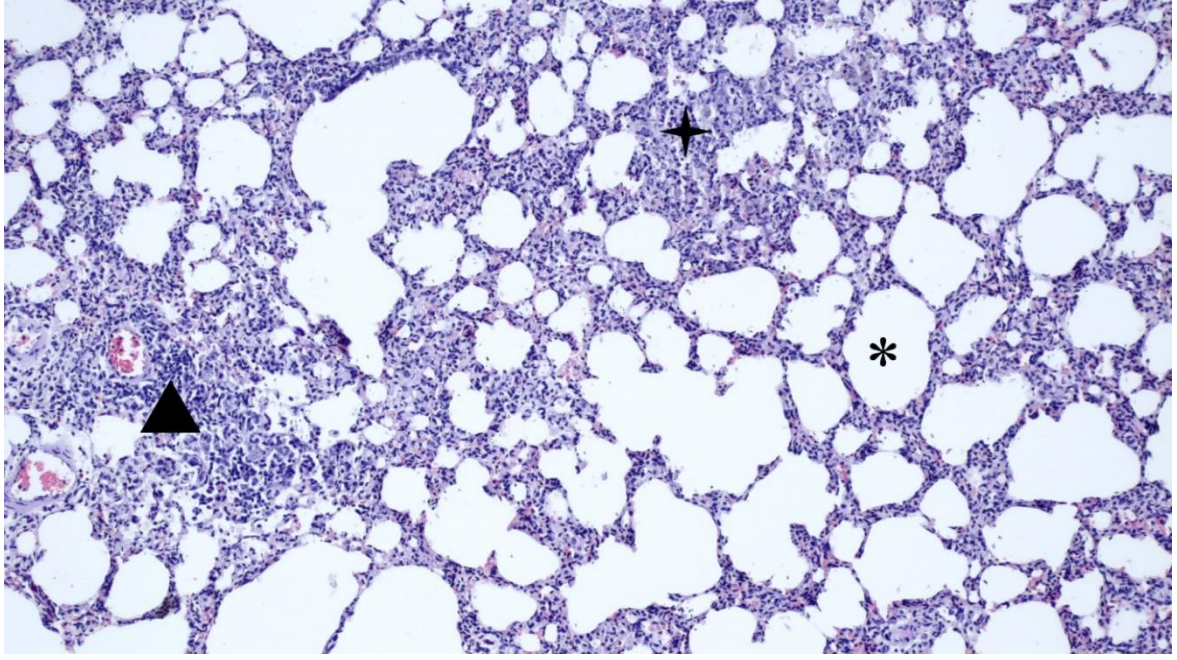
Resim 3.14. Kadmiyum klorür + sesamol grubundaki ratların akciğer dokusu histolojik yapısı, H&E, X200. İnflamatuvar hücre infiltrasyonu (▲), alveolar dilitasyon (*)



Resim 3.15. Kadmiyum klorür + sesamol grubundaki ratların akciğer dokusu histolojik yapısı, H&E, X200. İnteralveolar septumda kalınlaşma (+), hemoraji (⇒)



Resim 3.16. Kurşun nitrat + kadmiyum klorür + sesamol grubundaki ratların akciğer dokusu histolojik yapısı, H&E, X200. Bronşiyal epitelde dejenerasyon (➤), alveolar dilitasyon (*), inflamatuvar hücre infiltrasyonu (▲), interalveolar septumda kalınlaşma (+)



Resim 3.17. Kurşun nitrat + kadmiyum klorür + sesamol grubundaki ratların akciğer dokusu histolojik yapısı, H&E, X200. İnteralveolar septumda kalınlaşma (+), alveolar dilitasyon (*), inflamatuvar hücre infiltrasyonu (▲)

Çizelge 3.1. Akciğer dokusunda histopatolojik bulguların değerlendirilmesi

Patoloji Gruplar	Bronşiyal epitelde dejenerasyon	Alveolar dilatasyon	Alveollerde inflamatuvar reaksiyon	İnteralveolar septumda kalınlaşma	İnflamatuvar hücre infiltrasyonu	Hemoraji
Kontrol	-	-	-	-	-	-
Sesamol	-	-	-	-	-	-
Kurşun nitrat	++	++	++	+++	++	++
Kadmiyum klorür	++	+++	+++	++	++	++
Kurşun nitrat + kadmiyum klorür	+++	+++	+	+++	+++	+++
Kurşun nitrat + sesamol	+	+	+	++	+	+
Kadmiyum klorür + sesamol	+	++	+	++	+	++
Kurşun nitrat + kadmiyum klorür + sesamol	+	++	+	++	+	+

Skorlama dereceleri: (-) yok, (+) az, (++) orta, (+++) şiddetli

4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Metalik elementler, çevrenin önemli bileşenleridir. Metallerin endüstride ve günlük hayatta geniş bir kullanım alanına sahip olmasıyla birlikte, çevrenin toksik metaller tarafından kirlenmesinden kaynaklanan sorunlar ciddi boyutlar kazanmıştır. Metal toksisitesi ile ilgili çalışmalar, maruziyetin birçok alanda gerçekleşmesi, bu toksik ajanların insan sağlığı ve diğer canlı grupları üzerindeki olumsuz etkilerinden dolayı oldukça önemlidir (Mahurpawar, 2015).

Kurşun ve kadmiyum, çok geniş kullanım alanına sahip olmalarından dolayı günümüzde çevre açısından büyük endişe yaratan, organizma için essansiyel olmayan, toksik ağır metallerdir. Ayrıca kurşun ve kadmiyum insanlar için kanserojen olarak sınıflandırılan Tehlikeli Maddeler Öncelik Listesi'nde ilk on toksik metal arasında tanımlanmaktadır (Banwo ve diğerleri, 2021).

Kurşunun çeşitli uygulama alanlarında kullanımı sınırlı olsa da 20. yüzyılda kullanılan kurşun miktarı önceki yılların toplam tüketimini aşmaktadır (Hsu ve Guo, 2002). Her iki metalinde herhangi bir fizyolojik işlevi yoktur ve çeşitli organ ve dokularda ciddi olumsuz sağlık etkilerine neden olabilmektedirler. Bu ağır metaller çevresel kontaminasyon ve mesleki maruziyet nedeniyle akut ve kronik zehirlenmelere neden olabilirler (Matović ve diğerleri, 2015). Kurşun nitratın ratlardaki LD₅₀ değeri 2250 mg/kg, kadmiyum klorürün LD₅₀ değeri ise 75 mg/kg bildirilmiştir (Sharma ve diğerleri, 2010; El-Demerdash ve diğerleri, 2004). Bu tez çalışmasında kurşun nitrat ve kadmiyum klorürün 1/25 LD₅₀ dozu deney hayvanlarına uygulanmıştır. Yani deney hayvanlarına düşük dozda uygulamalar yapılarak akciğer dokusu üzerine biyokimyasal ve histopatolojik etkileri incelenmiştir. Uygulamalar 28 gün sürmüştür, yani kurşun nitrat ve kadmiyum klorürün deney hayvanlarındaki subakut etkisi araştırılmıştır.

Kurşun ve kadmiyumun reaktif oksijen türlerinin oluşumunu indükleyebildiği gösterilmiştir. Kadmiyuma akut maruziyet sonucunda süperoksit anyonu, hidrojen peroksit, hidroksi radikali ve lipid radikallerini içeren serbest radikaller üretildiği bildirilmiştir (Matović ve diğerleri, 2012). Kurşun uygulamasından sonra hidroksil,

süperoksit, hidrojen peroksit gibi oldukça reaktif oksijen türlerinin ve lipid peroksitlerinin üretimi rapor edilmiştir (Berrahal, Nehdi, Hajjaji, Gharbi ve El-Fazâa, 2007).

Antioksidan enzimler, reaktif oksijen türlerinin neden olduğu oksidatif strese karşı hücrel korunmada önemli bir rol oynarlar (Apaydin, Kalender, Demir ve Bas, 2014). Özellikle SOD ve CAT, serbest radikalleri temizleyen iki önemli hücrel antioksidan enzimdir (Messerah ve diğerleri, 2013). SOD, serbest radikal süperoksiti daha az zararlı hidrojen peroksite dönüştürerek yok ederken (Stinghen ve diğerleri, 2014), CAT, hidrojen peroksidin moleküler oksijene ve suya indirgenmesini katalize eder. (Safhi ve diğerleri, 2016). GPx, glutasyonu kullanarak hidrojen peroksidin suya indirgenmesini katalize eder (Bhattacharjee ve diğerleri, 2014). GST, çeşitli elektrofilik substratların glutasyonun tiol grubuna konjugasyonunu katalize ederek toksinlerin detoksifikasyonunda ve atılmasında önemli bir rol oynar (Abdel-Daim ve diğerleri, 2015).

Kurşun ve kadmiyum maruziyetinin ardından yüksek oranda reaktif oksijen türlerinin üretilmesi, hücrenin endojen antioksidan savunmalarının sistematik mobilizasyonuna ve tükenmesine neden olabilir. Bu antioksidan savunma mekanizmalarının süpürme kapasitesinin ötesinde reaktif oksijen ara ürünlerinin oluşumu, zararlı serbest radikallerin birikmesine ve proteinler, enzimler, membran lipidleri ve DNA gibi kritik biyomoleküllerde oksidatif hasar olasılığına neden olur (Patra, Rautray ve Swarup, 2011). Kurşun ve kadmiyuma birlikte maruz kalmanın sinerjistik sitotoksik etkileri vardır ancak zaman zaman bu etki antagonistik etkilere dönüşebilmektedir. Çünkü daha yüksek karışım konsantrasyonlarına maruz kalma, kadmiyuma maruz kalma sonucu metallotiyeinin sentezinin indüksiyonu dahil olmak üzere hücrel savunma mekanizmalarını artırabilir (Bae, Gennings, Carter, Yang ve Campaign, 2011). Kurşun ve kadmiyumun, farklı dokularda MDA miktarını önemli ölçüde artırdığı gösterilmiştir (Apaydin, Baş, Kalender ve Kalender, 2016; Baş ve Kalender, 2016; Andjelkovic ve diğerleri, 2019; Baş, Apaydin, Kalender ve Kalender, 2021). Bu tez çalışmasında da kurşun ve kadmiyumun tek başına ve birlikte uygulandığı gruplarda MDA miktarında bir artış meydana gelirken, antioksidan enzim aktivitelerinde azalmalar olmuştur. Bu sonuç bize kurşun nitrat ve kadmiyum klorürün akciğer dokusunda lipid peroksidasyona sebep olduğu, antioksidan enzim aktivitesini de baskıladığını göstermektedir. Kurşun nitrat ve kadmiyum klorürün birlikte verildiği gruplarda bu parametreler istatistiksel olarak daha anlamlı bulunmuştur. Bu tez çalışmasının sonuçlarına göre kurşun nitrat ve kadmiyum klorürün sinerjistik etki yaptığını

söylemek mümkündür. Zira MDA miktarındaki artış, lipid peroksidasyonun önemli bir belirteçidir. MDA miktarındaki artış, oksidatif strese bağlı biyolojik membranların peroksidasyonunun önemli bir belirteçidir ve hücre ve dokularda oluşan hasarı yansıtmaktadır.

Bu tez çalışmasında kurşun nitrat ve kadmiyum klorürün akciğerde oluşturduğu toksisiteye karşı sesamolün koruyucu etkisi araştırılmıştır. Sesamol, susam yağında bulunan güçlü ve aktif bileşenlerinden biridir (Majdalawieh ve Mansour, 2019). Sesamolün, terapötik metabolik düzenleyici rolü, antioksidan, antiinflamatuvar ve antimutajenik etkileri olduğu belirtilmiştir (Nayak ve diğerleri, 2013; Siriwarin ve Weerapreeyakul, 2016). Bu tez çalışmasında, MDA ve antioksidan enzim aktivitesi bakımından, sesamolün tek başına verildiği grup, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Yani, sesamol akciğer dokusunda antioksidan enzim aktivitelerinde bir artışa sebep olmamıştır. Ancak kurşun nitrat ve kadmiyum klorürle birlikte verilen gruplarda, hem MDA miktarında hem de antioksidan enzim aktivitelerinde önemli derecede bir düzelmeye neden olmuştur. Bu sonuçlar da bize sesamolün ağır metal toksisitesini azalttığını göstermektedir.

Ağır metaller, dokularda histopatolojik değişikliklere neden olmaktadır (Apaydın, Bas, Kalender ve Kalender, 2016; Kalender, Uzun, Demir, Uzunhisarcikli ve Aslanturk, 2013). Deney hayvanlarına kurşun nitrat ve civa klorür subakut uygulandıktan sonra ratların böbreklerinde tubuler dejenerasyon gözlenmiştir (Apaydın ve diğerleri, 2016). Civa klorid uygulanan ratların testis dokularındaki seminifer tüpçüklerinde nekroz ve interstisyel alanda ödem meydana gelmiştir (Kalender ve diğerleri, 2013). Bu tez çalışmasında da ağır metal grubunda yer alan kurşun nitrat ve kadmiyum klorür, akciğer dokusunda patolojik değişikliklere neden olmuştur. Kurşun nitrat ve kadmiyum klorürle birlikte sesamol verilen gruplarda da histopatolojik değişiklikler gözlenmiştir. Ancak sesamolün histopatolojik bulguları azalttığını söylemek mümkündür.

Sesamol, özellikle MDA miktarı ve antioksidan enzim aktivitesinde düzelmelere neden olsa da bu tez çalışmasına dayanarak, ağır metal toksisitesine karşı sesamolün tam anlamıyla koruyucu olduğunu söylemek mümkün değildir. Ancak sesamolün antioksidan bir özelliğe sahip olduğu söylenebilir. Özellikle, bu alanda yapılacak olan kronik

uygulamalarla birlikte, moleküler biyolojik parametrelerin değerlendirilmesi, ağır metal toksisitesine karşı sesamolün koruyucu rolünün araştırılmasında önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

- Abd Elrasoul, A. S., Mousa, A. A., Orabi, S. H., Mohamed, M. A. E., Gad-Allah, S. M., Almeer, R., Abdel-Daim, M. M., Khalifa, S. A. M., El-Seedi, H. R. and Abd Eldaim, M. A. (2020). Antioxidant, anti-inflammatory, and anti-apoptotic effects of *Azolla pinnata* ethanolic extract against lead-induced hepatotoxicity in rats. *Antioxidants*, 9(10), 1014.
- Abdel-Daim, M.M., Abd Eldaim, M.A. and Hassan, A.G.A. (2015). Trigonella foenum-graecum ameliorates acrylamide-induced toxicity in rats: roles of oxidative stress, proinflammatory cytokines, and DNA damage. *Biochemistry and Cell Biology* 93(3), 192–198.
- Abdel-Daim, M. M., Dessouki, A. A., Abdel-Rahman, H. G., Eltaysh, R. and Alkahtani, S. (2019). Hepatorenal protective effects of taurine and *N*-acetylcysteine against fipronil-induced injuries: the antioxidant status and apoptotic markers expression in rats. *Science of the Total Environment*, 650, 2063-2073.
- Abu-Taweel, G. M. (2018). Curcumin attenuates lead (Pb)–induced neurobehavioral and neurobiochemical dysfunction: A Review. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 10 (8), 23-28.
- Aebi, H. (1984). Catalase in vitro. *Methods in Enzymology*, 105,121-126.
- Ahn, B., Kim, S. and Park, M. (2017). Blood cadmium concentrations in Korean adolescents: From the korean national health and nutrition examination survey 2010-2013. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 220(1), 37-42.
- Akkuş, İ. (1995). *Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri*. Konya: Mimoza Yayınları, 32-73.
- Al Olayan, E. M., Aloufi, A. S., Al Amri, O. D., El-Habit, O. H. and Abdel Moneim, A. E. (2020). Protocatechuic acid mitigates cadmium-induced neurotoxicity in rats: Role of oxidative stress, inflammation and apoptosis. *Science of The Total Environment*, 723, 137969.
- Al Omairi, N. E., Radwan, O. K., Alzahrani, Y. A. and Kassab, R. B. (2018). Neuroprotective efficiency of *Mangifera indica* leaves extract on cadmium-induced cortical damages in rats. *Metabolic Brain Disease*, 33(4), 1121-1130.
- Alese, M. O., Bamisi, O. D. and Alese, O. O. (2021). Progesterone modulates cadmium-induced oxidative stress and inflammation in hepatic tissues of Wistar rats. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 14 (10), 1048-1055.
- Al-Ghafari, A., Elmorsy, E., Fikry, E., Alrowaili, M. and Carter, W. G. (2019). The heavy metals lead and cadmium are cytotoxic to human bone osteoblasts via induction of redox stress. *PLoS ONE*, 14 (11), 1-18.

- Alhusaini, A., Fadda, L., Hasan, I. H., Zakaria, E., Alenazi, A. M. and Mahmoud, A. M. (2019). Curcumin ameliorates lead-induced hepatotoxicity by suppressing oxidative stress and inflammation, and modulating akt/gsk-3 signaling pathway. *Biomolecules*, 9(703), 1-17.
- Andjelkovic, M., Djordjevic, A. B., Antonijevic, E., Antonijevic, B., Stanic, M., Kotur-Stevuljevic, J., Spasojevic-Kalimanovska, V., Jovanovic, M., Boricic, N., Wallace, D. and Bulat, Z. (2019). Toxic effect of acute cadmium and lead exposure in rat blood, liver, and kidney. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(2), 274.
- Ansari, M. A., Maayah, Z. H., Bakheet, S. A., El-Kadi, A. O. and Korashy, H. M. (2013). The role of aryl hydrocarbon receptor signaling pathway in cardiotoxicity of acute lead intoxication in vivo and in vitro rat model. *Toxicology*, 306, 40- 49.
- Apaydin, F. G., Kalender, S. and Baş, H. (2014). Effects of sodium selenite supplementation on lead nitrate-induced oxidative stress in lung tissue of diabetic and non-diabetic rats. *Gazi University Journal of Science*, 27(2), 847-853.
- Apaydin, F. G., Kalender, S., Bas, H., Demir, F. and Kalender, Y. (2015). Lead nitrate induced testicular toxicity in diabetic and non-diabetic rats: Protective role of sodium selenite. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 58(1), 68-74.
- Apaydin, F. G., Kalender, S., Demir, F. and Bas, H. (2014). Effects of sodium selenite supplementation on lead nitrate-induced oxidative stress in lung tissue of diabetic and non-diabetic rats. *Gazi University Journal of Science*, 27(2), 847-853.
- Apaydin, F. G., Bas, H., Kalender, S. and Kalender, Y. (2016). Subacute effects of low dose lead nitrate and mercury chloride exposure on kidney of rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 41, 219224.
- Babaknejad, N., Bahrami, S., Moshtaghie, A. A., Nayeri, H., Rajabi, P. and Iranpour, F. G. (2018). Cadmium testicular toxicity in male Wistar rats: Protective roles of zinc and magnesium. *Biological Trace Element Research*, 185(1), 106-115.
- Badr, G. M., Elsayy, H., Sedky, A., Eid, R., Ali, A., Abdallah, B. M., Alzahrani, A. M. and Abdel-Moneim, A. M. (2019). Protective effects of quercetin supplementation against short-term toxicity of cadmium-induced hematological impairment, hypothyroidism, and testicular disturbances in albino rats. *Environmental Science and Pollution Research*, 26(8), 8202-8211.
- Bae, D. S., Gennings, C., Carter, W. H. Yang, R. S. H. and Campaign, J. A. (2001). Toxicological interactions among arsenic, cadmium, chromium, and lead in human keratinocytes. *Toxicological Sciences*, 63(1), 132-142.
- Bakar, C. ve Baba, A. (2009, 30 Ekim-1 Kasım). *Metaller ve insan sağlığı: Yirminci yüzyıldan bugüne ve geleceğe miras kalan çevre sağlığı sorunu*. I.Tıbbi Jeoloji Çalıştayı, Nevşehir, 163-185.

- Banwo, K., Alonge, Z. and Sanni, A. (2021). Binding capacities and antioxidant activities of *Lactobacillus plantarum* and *Pichia kudriavzevii* against cadmium and lead toxicities. *Biological Trace Element Research*, 199(2), 779-791.
- Baş, H. and Kalender, Y. (2016). Nephrotoxic effects of lead nitrate exposure in diabetic and nondiabetic rats: Involvement of oxidative stress and the protective role of sodium selenite. *Environmental Toxicology*, 31(10), 1229-1240.
- Baş, H., Apaydın, F. G., Kalender, S. and Kalender, Y. (2021). Lead nitrate and cadmium chloride induced hepatotoxicity and nephrotoxicity: Protective effects of sesamol on biochemical indices and pathological changes. *Journal of Food Biochemistry*, 45(7), e13769.
- Baş, L. ve Demet, Ö. (1992). Çevresel toksikoloji yönünden bazı ağır metaller. *Ekoloji Dergisi*, 5, 42-46.
- Berrahal, A. A., Nehdi, A., Hajjaji, N., Gharbi, N. and El-Fazâa, S. (2007). Antioxidant enzymes activities and bilirubin level in adult rat treated with lead. *Comptes Rendus Biologies*, 330(8), 581-588.
- Bhargava, P., Gupta, N., Vats, S. and Goel, R. (2017). Health issues and heavy metals. *Austin Journal of Environmental Toxicology*, 3(1): 1-8.
- Bhattacharjee, A., Basu, A., Ghosh, P., Biswas, J. and Bhattacharya, S. (2014). Protective effect of selenium nanoparticle against cyclophosphamide induced hepatotoxicity and genotoxicity in Swiss albino mice. *Journal of Biomaterials Applications*, 29(3), 303-317.
- Biswas, S. K. and Rahman, I. (2009). Environmental toxicity, redox signaling and lung inflammation: The role of glutathione. *Molecular Aspects of Medicine*, 30(1-2), 60-76.
- Bozdoğan, Ö. (2012). *Fizyoloji*. Ankara: Palme Yayıncılık, 318.
- Briffa, J., Sinagra, E. and Blundell, R. (2020). Heavy metal pollution in the environment and their toxicological effects on humans. *Heliyon*, 6(9), e04691.
- Chen, W. Y., Chen, F. Y., Lee, A. S., Ting, K. H., Chang, C. M., Hsu, J. F., Lee, W. S., Sheu, J. R., Chen, C. H. and Shen, M. Y. (2015). Sesamol reduces the atherogenicity of electronegative L5 LDL in vivo and in vitro. *Journal of Natural Products*, 78(2), 225-233.
- Chen, X., Zhu, G., Wang, Z., Zhou, H., He, P., Liu, Y. and Jin, T. (2019). The association between lead and cadmium co-exposure and renal dysfunction. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 173, 429-435.
- Cherubini, A., Ruggiero, C., Polidori, M. C. and Mecocci, C. (2005). Potential markers of oxidative stress in stroke. *Free Radical Biology and Medicine*, 39(7), 841-852.

- Coon, S., Stark, A., Peterson, E., Gloi, A., Kortsha, G., Pounds, J., Chettle, D. and Gorell, J. (2006). Whole-body lifetime occupational lead exposure and risk of parkinson's disease. *Environmental Health Perspectives*, 114(12), 1872-1876.
- Çelikoğlu, E., Aslantürk, A. and Kalender, Y. (2015). Vitamin E and sodium selenite against mercuric chloride-induced lung toxicity in the rats. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 58(4), 587-594.
- Danadevi, K., Rozati, R., Banu, B. S., Rao, P. H. and Grover, P. (2003). DNA damage in workers exposed to lead using comet assay. *Toxicology*, 187(2-3), 183-193.
- Das, S. C. and Al-Naemi, H. A. (2019). Cadmium toxicity: Oxidative stress, inflammation and tissue injury. *Occupational Diseases and Environmental Medicine*, 7(4), 144-163.
- Dokumacioglu, E., Iskender, H. and Musmul, A. (2019). Effect of hesperidin treatment on α -Klotho/FGF-23 pathway in rats with experimentally-induced diabetes. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 109, 1206-1210.
- El-Demerdash, F. M., Yousef, M. I., Kedwany, F. S. and Baghdadi, H. H. (2004). Cadmium induced changes in lipid peroxidation, blood hematology, biochemical parameters and semen quality of male rats: Protective role of vitamin E and b-carotene. *Food and Chemical Toxicology*, 42(10), 1563– 1571.
- El-Gendy, K. S., Aly, N. M., Mahmoud, F. H., Kenawy, A. and El-Sebae, A. K. H. (2010). The role of vitamin C as antioxidant in protection of oxidative stress induced by imidacloprid. *Food and Chemical Toxicology*, 48(1), 215-221.
- Elkhadragey, M. F., Al-Olayan, E. M., Al-Amiery, A. A. and Abdel Moneim, A. E. (2018). Protective effects of *Fragaria ananassa* extract against cadmium chloride-induced acute renal toxicity in rats. *Biological Trace Element Research*, 181(2): 378-387.
- El-Kott A. F., Abd-Lateif, A. E. K. M., Khalifa, H. S., Morsy, K., Ibrahim, E. H., Bin-Jumah, M., Abdel-Daim, M. M. and Aleya, L. (2020). Kaempferol protects against cadmium chloride-induced hippocampal damage and memory deficits by activation of silent information regulator 1 and inhibition of poly (ADP-Ribose) polymerase-1. *Science of the Total Environment*, 728, 138832.
- El-Nekeety, A. A., El-Kady, A. A., Soliman, M.S., Hassan, N. S. and Abdel-Wahhab, M. A. (2009). Protective effect of *Aquilegia vulgaris* (L.) against lead acetate-induced oxidative stress in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 47(9), 2209-2215.
- Flora, S. J. S., Mittal, M. and Mehta, A. (2008). Heavy metal induced oxidative stress and its reversal by chelation therapy. *Indian Journal of Medical Research*, 128(4), 501-523.
- Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization (FAO/WHO). (2010). Evaluation of certain food additives and contaminants (Seventy third report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). *WHO Technical Report Series 960*, Geneva, Switzerland, 149-162.

- Fowler, B. A. (1993). Mechanisms of kidney cell injury from metals. *Environmental Health Perspectives*, 100, 57-63.
- Fu, Z. and Xi, S. (2020). The effects of heavy metals on human metabolism. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 30 (3), 167-175.
- Garcia-Arenas, G., Claudio, L., Perez-Severiano, F. and Rios, C. (1999). Lead acetate exposure inhibits nitric oxide synthase activity in capillary and synaptosomal fractions of mouse brain. *Toxicological Sciences*, 50(2), 244-248.
- Gazeri, A. and Aminzadeh, A. (2020). Protective effects of deferoxamine on lead-induced cardiotoxicity in rats. *Toxicology and Industrial Health*, 36(10), 800-806.
- Geetha, K. A. and Alummoottil, N. J. (2014). Preparation and characterization of curcumin loaded cassava starch nanoparticles with improved cellular absorbion. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6(10), 171-176.
- Genchi, G., Sinicropi, M. S., Lauria, G., Carocci, A. and Catalano, A. (2020). The effects of cadmium toxicity. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(2), 3782.
- Geng, H. X. and Wang, L. (2019). Cadmium: Toxic effects on placental and embryonic development. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 67, 102-107.
- Goyer, R. A. (1997). Toxic and essential metal interactions. *Annual Review of Nutrition*, 17, 37-50.
- Grover, P., Rekhadevi, P. V., Danadevi, K., Vuyyuri, S. B., Mahboob, M. and Rahman, M. F. (2010). Genotoxicity evaluation in workers occupationally exposed to lead. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 213(2), 99-106.
- Habig, W. H., Pabst, M. J. and Jakoby, W. B. (1974). Glutathione-S-transferases: The first enzymatic step in mercapturic acid formation. *Journal of Biological Chemistry*, 249, 7130-7139.
- Hanafy, S. and Soltan, M. E. (2004). Effects of vitamin E pretreatment on subacute toxicity of mixture of Co, Pb and Hg nitrate-induced nephrotoxicity in rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 17(3), 159-167.
- Hemalatha, G., Pugalendi, K. V. and Saravanan, R. (2013). Modulatory effect of sesamol on DOCA-salt-induced oxidative stress in uninephrectomized hypertensive rats. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 379(1-2), 255-265.
- Hosseini-Khannazer, N., Azizi, G., Eslami, S., Mohammed, H. A., Fayyaz, F., Hosseinzadeh, R., Usman, A. B., Kamali, A. N., Mohammadi, H., Jadidi-Niaragh, F., Dehghanifard, E. and Noorisepehr, M. (2020). The effects of cadmium exposure in the induction of inflammation. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 42(1), 1-8.

- Hsu, P.C. and Guo, Y. L. (2002). Antioxidant nutrients and lead toxicity. *Toxicology*, 180(1), 33-44.
- Hussien, H. M., Abdou, H. M. and Yousef, M. I. (2013). Cypermethrin induced damage in genomic DNA and histopatological changes in brain and haematotoxicity in rats: The protective effect of sesame oil. *Brain Research Bulletin*, 92, 76-83.
- Jaishankar, M., Tseten, T., Anbalagan, N., Mathew, B. B. and Beeregowda, K. N. (2014). Toxicity, mechanism and health effects of some heavy metals. *Interdisciplinary Toxicology*, 7(2), 60-72.
- Jan, A. T., Azam, M., Siddiqui, K., Ali, A., Choi, I. and Haq, Q. M. R. (2015). Heavy metals and human health: Mechanistic insight into toxicity and counter defense system of antioxidants. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(12), 29592-29630.
- Järup, L. (2003). Hazards of heavy metal contamination. *British Medical Bulletin*, 68, 167-182.
- Jiang, L. F., Yao, T. M., Zhu, Z. L., Wang, C. and Ji, L. N. (2007). Impacts of Cd(II) on the conformation and self-aggregation of Alzheimer's tau fragment corresponding to the third repeat of microtubule-binding domain. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1774(11), 1414-1421.
- Jihen, E. H., Imed, M., Fatima, H. and Abdelhamid, K., (2009). Protective effects of selenium (Se) and zinc (Zn) on cadmium (Cd) toxicity in the liver of the rat: Effects on the oxidative stress. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 72(5), 1559-1564.
- Johnson, F. M. (1998). The genetic effects of environmental lead. *Mutation Research*, 410(2), 123-140.
- Joy, O. C., Chuka, B. D., Comfort, M. C. and Joseph, O. C. (2021). Hepatoprotective effects of *Hibiscus sabdariffa* calyces and *Jatropha curcas* leaves against lead toxicity. *International Academic Journal of Applied Bio-Medical Sciences*, 2(3), 37-44.
- Kahvecioğlu, Ö., Kartal, G., Güven, A. ve Timur, S. (2003). Metallerin çevresel etkileri-I. *Metalurji Dergisi*, 136, 47-53.
- Kalender, S., Apaydın, F. G., Demir, F. and Bas, H. (2014). Lead nitrate induced oxidative stress in brain tissues of rats: Protective effect of sodium selenite. *Gazi University Journal of Science*, 27(3), 883-889.
- Kalender, S., Uzun, F. G., Demir, F., Uzunhisarcikli, M. and Aslantürk, A. (2013). Mercuric chloride-induced testicular toxicity in rats and the protective role of sodium selenite and vitamin E. *Food and Chemical Toxicology*, 55, 456-462.
- Karabulut H. ve Gülay, M. Ş. (2016). Serbest radikaller. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi*, 4(1), 50-59.

- Kasperczyk, A., Machnik, G., Dobrakowski, M., Sypniewski, D., Birkner, E. and Kasperczyk, S. (2012). Gene expression and activity of antioxidant enzymes in the blood cells of workers who were occupationally exposed to lead. *Toxicology*, 301(1-3), 79-84.
- Kayhan, F. E., Muşlu, M. N. ve Koç-Deniz, N. (2009). Bazı ağır metallerin sucul organizmalar üzerinde yarattığı stres ve biyolojik yanıtlar. *Journal of Fisheries Sciences*, 3(2), 153-162.
- Khamphio, M., Barusrux, S. and Weerapreeyakul, N. (2016). Sesamol induces mitochondrial apoptosis pathway in HCT116 human colon cancer cells via pro-oxidant effect. *Life Sciences*, 158, 46-56.
- Khan, S., Choudhary, S., Kumar, A., Tripathi, A. M., Alok, A., Adhikari, J. S., Rizvi, M. A. and Chaudhury, N. K. (2016). Evaluation of sesamolinduced histopathological, biochemical, haematological and genomic alteration after acute oral toxicity in female C57BL/6 mice. *Toxicology Reports*, 3, 880-894.
- Khazdair, M. Z., Boskabady, M. H., Afshari, R., Dad-Pour, B., Behforouz, A., Javidi, M., Abbasnezhad, A., Moradi, V. and Tabatabaie, S. S. (2012). Respiratory symptoms and pulmonary function testes in lead exposed workers. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 14(11), 737-42.
- Kim, J. J., Kim Y. S. and Kumar, V. (2019). Heavy metal toxicity: An update of chelating therapeutic strategies. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 54, 226-231.
- Kim, S. H., Lim, Y. W., Park, K. S. and Yang, J. Y. (2017). Relation of rice intake and biomarkers of cadmium for general population in Korea. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 43, 209-216.
- Kira, C. S., Sakuma, A. M., Capitani, E. M., Freitas, C. U., Cardoso, M. R. A. and Gouveia, N. (2016). Associated factors for higher lead and cadmium blood levels, and reference values derived from general population of Sao Paulo, Brazil. *Science of the Total Environment*, 543(Pt A), 628-635.
- Kumari, A. and Sharma, S. (2020). Effect of cadmium chloride and curcumin on biochemical parameters in lung and heart (auricles and ventricles) of swiss albino mice. *UTTAR Pradesh Journal of Zoology*, 17, 39-46.
- Lag, M., Westly, S., Lerstad, T., Bjornsrud, C., Refsnes, M. and Schwarze, P. E. (2002). Cadmium-induced apoptosis of primary epithelial lung cells: involvement of Bax and p53, but not of oxidative stress. *Cell Biology and Toxicology*, 18, 29-42.
- Lane, T. W. and Morel, F. M. (2000). A biological function for cadmium in marine diatoms. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(9), 4627-4631.
- Lars, J. and Agneta, A. (2009). Current status of cadmium as an environmental health problem. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 238(1), 201-208.

- Lidsky, T. I. and Schneider, J. S. (2003). Lead neurotoxicity in children: basic mechanisms and clinical correlates. *Brain*, 126, 5-19.
- Liu, B., Zhang, H., Tan, X., Yang, D., Lv, Z., Jiang, H., Lu, J., Baiyun, R. and Zhang, Z. (2017). GSPE reduces lead-induced oxidative stress by activating the Nrf2 pathway and suppressing miR153 and GSK-3 β in rat kidney. *Oncotarget*, 8(26), 42226-42237.
- Lobo, V., Patil, A., Phatak, A. and Chandra, N. (2010). Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacognosy Reviews*, 4(8), 118-126.
- Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L. and Randall, R. J. (1951). Protein measurement with the Folin phenol reagent. *Journal of Biological Chemistry*, 193, 265-275.
- Luparello, C. Sirchia, R. and Longo, A. (2011). Cadmium as a transcriptional modulator in human cells. *Critical Reviews in Toxicology*, 41(1), 75-82.
- Mabrouk, A. (2021). Thymoquinone improves lead-induced hematotoxicity in rats. *Pakistan Journal of Zoology*, 1-9.
- Mahurpawar, M. (2015). Effects of heavy metals on human health. *International Journal of Research-Granthaalayah*, 1-7.
- Majdalawieh, A. F. and Mansour, Z. R. (2019). Sesamol, a major lignan in sesame seeds (*Sesamum indicum*): Anti-cancer properties and mechanisms of action. *European Journal of Pharmacology*, 855, 75–89.
- Marklund, S. and Marklund, G. (1974). Involvement of the superoxide anion radical in the autoxidation of pyrogallol and a convenient assay for superoxide dismutase. *European Journal of Biochemistry*, 47(3), 469-474.
- Martin, S. and Griswold, W. (2009). Human health effects of heavy metals. *Environmental Science and Technology Briefs for Citizens*. 15, 1-6.
- Mate'S, J. M., Perez-Gomez, C. and De Castro, I. N.(1999). Antioxidant enzymes and human diseases. *Clinical Biochemistry*, 32 (8), 595-603.
- Matović, V., Buha, A., Đukić-Ćosić, D. and Bulat, Z. (2015). Insight into the oxidative stress induced by lead and/or cadmium in blood, liver and kidneys. *Food and Chemical Toxicology*, 78, 130-140.
- Matović, V., Buha, A., Bulat, Z., Đukić-Ćosić, D., Miljković, M., Ivanišević, J. and Stevuljević, J. K. (2012). Route-dependent effects of cadmium/cadmium and magnesium acute treatment on parameters of oxidative stress in rat liver. *Food and Chemical Toxicology*, 50(3-4), 552-557.
- Mercan, U. (2004). Toksikolojide serbest radikallerin önemi. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 15, 91-96.

- Messarrah, M., Amamra, W., Boumendjel, A., Barkat, L., Bouasla, I., Abdenmour, C., Boulakoud, M.S. and El Feki, A. (2013). Ameliorating effects of curcumin and vitamin E on diazinon-induced oxidative damage in rat liver and erythrocytes. *Toxicology and Industrial Health*, 29(1), 77-88.
- Mesquita, V. A., Silva, C. F. and Soares, E. V. (2016). Toxicity induced by a metal mixture (Cd, Pb and Zn) in the yeast *Pichia kudriavzevii*: The role of oxidative stress. *Current Microbiology*, 72(5), 545-550.
- Mitra, P., Sharma, S., Purohit, P. and Sharma, P. (2017). Clinical and molecular aspects of lead toxicity: An update. *Critical Reviews In Clinical Laboratory Sciences*, 54(7-8), 506-528.
- Miyamoto, S., Fujii, G., Komiya, M., Terasaki, M. and Mutoh, M. (2016). Potential for sesame seed-derived factors to prevent colorectal cancer. *Critical Dietary Factors in Cancer Chemoprevention*, 183-197.
- Mouro, V. G. S., Siman, V. A., da Silva, J., Dias, F. C. R., Damasceno, E. M., Cupertino, M. C., Alves de Melo, F. C. S. A. and Pinto da Matt, S. L. (2020). Cadmium-induced testicular toxicity in mice: Subacute and subchronic route-dependent effects. *Biological Trace Element Research*, 193, 466-482.
- Mumtaz, U., Ali, Y. and Petrillo, A. (2018). A linear regression approach to evaluate the green supply chain management impact on industrial organizational performance. *Science of the Total Environment*, 624, 162-169.
- Naka, S., Mendes, L. C. S., de Queiroz, T. K. L., Costa, B. N. S., de Jesus, I. M., Camara, M. C. and Lima, M. O. (2020). A comparative study of cadmium levels in blood from exposed populations in an industrial area of the amazon, Brazil. *Science of the Total Environment*, 698, 134309.
- Narayana, K. and Raghupathy, R. (2012). DNA damage in lead-exposed hepatocytes: coexistence of apoptosis and necrosis? *Drug and Chemical Toxicology*, 35(2), 208-217.
- Nayak, P. G., Paul, P., Bansal, P., Kutty, N. G. and Pai, K. S. (2013). Sesamol prevents doxorubicin- induced oxidative damage and toxicity on H9c2 cardiomyoblasts. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 65(7), 1083-1093.
- Niu, Y., Yu, W., Fang, S., Liu, S., Yang, Z., Liu, W., Chen, S., Yang, L., Li, B. and Li, Y. (2015). Lead poisoning influences TCR-related gene expression patterns in peripheral blood T-lymphocytes of exposed workers. *Journal of Immunotoxicology*, 12(1), 92-97.
- Nordberg, G. F. (2009). Historical perspectives on cadmium toxicology. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 238(3), 192-200.
- Nordberg, G. F. and Arner E. S. C (2001). Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system. *Free Radical Biology and Medicine*, 31(11), 1287-1312.

- Nwokocha, C. R., Owu, D. U., Nwokocha, M. I., Ufearo, C.S. and Iwuala, M. O. E. (2012). Comparative study on the efficacy of *Allium sativum* (garlic) in reducing some heavy metal accumulation in liver of Wistar rats. *Food and Chemical Toxicology*, 50(2), 222-226.
- Ognjanović, B. I., Pavlović, S. Z., Maletić, S. D., Ikić, R. V., Tajn, A., Radojičić, R. M., Saičić, Z. S. and Petrović, V. M. (2003). Protective influence of vitamin E on antioxidant defense system in the blood of rats treated with cadmium. *Physiological Research*, 52(5), 563-570.
- Ohkawa, H., Ohishi, N. and Yagi, K. (1979). Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical Biochemistry*, 95, 351-358.
- Okuda, B., Iwamoto, Y., Tachibana, H. and Sugita, M. (1997). Parkinsonism after acute cadmium poisoning. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 99(4), 263-265.
- Oladele, J. O., Oyewole, O. I., Bello, O. K. and Oladele, O.T. (2017). Hepatoprotective effect of aqueous extract of *Telfairia occidentalis* on cadmium chloride-induced oxidative stress and hepatotoxicity in rats. *Journal of Drug Design and Medicinal Chemistry*, 3(3), 32-36.
- Paglia, D. E. and Valentine, W. N. (1987). Studies on the quantitative and qualitative characterization of glutathione peroxidase. *Journal of Laboratory Medicine*, 70, 158-165.
- Pan, T., Wang, P., Al-Suwayeh, S. A., Chen, C. and Fang, J. (2010). Skin toxicology of lead species evaluated by their permeability and proteomic profiles: A comparison of organic and inorganic lead. *Toxicology Letters*, 197(1), 19-28.
- Parasuraman, S., Beng, J. Y. K., Hui, L. C. and Qin, B.N.Y. (2020). Effect of epigallocatechin gallate on cadmium chloride-induced oxidative stress in female Sprague Dawley rats. *Free Radicals and Antioxidants*, 10(1), 29-34.
- Park, E. J. and Park, K. (2007). Induction of reactive oxygen species and apoptosis in BEAS-2B cells by mercuric chloride. *Toxicology In Vitro*, 21(5), 789- 794.
- Patra, R. C., Rautray, A.K. and Swarup, D. (2011). Oxidative stress in lead and cadmium toxicity and its amelioration. *Veterinary Medicine International*, 457327.
- Pirgozliev, V., Mansbridge, S.C., Whiting, I.M., Arthur, C., Rose, S.P. and Atanasov, A.G. (2021). Antioxidant status and growth performance of broiler chickens fed diets containing graded levels of supplementary dihydroquercetin. *Science*, 141, 63-65.
- Plastunov, B. and Zub, S. (2008). Lipid peroxidation processes and antioxidant defense under lead intoxication and iodine-deficient in experiment. *Anales Universitatis Mariae Curie Sklodowska Lublin-polonia*, 21(2), 215-217.

- Possamai, F. P., Fortunato, J. J., Feier, G., Agostinho, F. R., Quevedo, J., Filho, D. W. and Dal-Pizzol, F. (2007). Oxidative stress after acute and sub-chronic malathion intoxication in Wistar rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 23(2), 198-204.
- Prasanthi, K., Muralidhara, and Rajini, P. S. (2005). Fenvalerate-induced oxidative damage in rat tissues and its attenuation by dietary sesame oil. *Food and Chemical Toxicology*, 43(2), 299-306.
- Protsenko, Y. L., Katsnelson, B. A., Klinova, S. V., Lookin, O. N., Balakin, A. A., Nikitina, L. V., Gerzen, O. P., Minigalieva, I. A., Privalova, L. I., Gurvich, V. B., Sutunkova, M. P. and Katsnelson, L. B. (2018). Effects of subchronic lead intoxication of rats on the myocardium contractility. *Food and Chemical Toxicology*, 120, 378-389.
- Radi, A. M., Mohammed, E. T., Abushouk, A. I., Aleya, L. and Abdel-Daim, M. M. (2020). The effects of abamectin on oxidative stress and gene expression in rat liver and brain tissues: modulation by sesame oil and ascorbic acid. *Science of The Total Environment*, 701, 134882.
- Rana, M. N., Tangpong, J. and Rahman, M. M. (2018). Toxicodynamics of lead, cadmium, mercury and arsenic-induced kidney toxicity and treatment strategy: a mini review. *Toxicol*, 5, 704-713.
- Ross, M. H. and Pawlina, W. (2014) *Histoloji konu anlatımı ve atlas* (Çev. Barış Baykal). Ankara: Palme Yayıncılık. (Eserin orijinali 2010'da yayınlandı). 664-686.
- Rubio, C., González-Weller, D., Caballero, J. M., Romano, A. R., Paz, S., Hardisson, A., Gutiérrez, A. J. and Revert, C. (2018). Metals in food products with rising consumption (brewer's yeast, wheat bran, oat bran, sesame seeds, flaxseeds, chia seed). A nutritional and toxicological evaluation. *Journal of Functional Foods*, 48, 558-565.
- Safhi, M. M., Khuwaja, G., Alam, M. F., Hussain, S., Siddiqui, M. H. A., Islam F. and Islam F. (2016). Cadmium-induced nephrotoxicity via oxidative stress in male Wistar rats and capsaicin protects its toxicity. *Bulletin of Environment, Pharmacology and Life Sciences*, 5(3), 5-11.
- Sağlam, N. ve Cihangir, N. (1995). Ağır metallerin biyolojik süreçlerle biyosorbsiyonu çalışmaları. *Hacettepe Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 11, 157-161.
- Salehzadeh, A., Abbasalipourkabir, R., Shisheian, B., Rafaat, A., Nikkhah, A. and Rezaei, T. (2019). The alleviating effects of sesame oil on diazinon-induced toxicity in male wistar rats. *Drug and Chemical Toxicology*, 42(3), 280-285.
- Sarma, L., Chakraborty, S., Das, M. J. and Duary, R. K. (2019). Optimization of ultrasound assisted extraction of phenolic compounds from *Sesamum indicum*. *Natural Product Research*, 34(13):1931-1936.

- Sartori, C. and Matthay, M. A. (2002). Alveolar epithelial fluid transport in acute lung injury: new insights. *European Respiratory Journal*, 20(5), 1299-1313.
- Shaban, N. Z., Abd El-Kader, S. E., Mogahed, F. A. K., El-Kersh, M. A. L. and Habashy, N. H. (2021). Synergistic protective effect of *Beta vulgaris* with meso-2, 3-dimercaptosuccinic acid against lead-induced neurotoxicity in male rats. *Scientific Reports*, 11, 252.
- Sharma, B., Singh, S. and Siddiqi, N. (2014). Biomedical implications of heavy metals induced imbalances in redox systems. *BioMed Research International*, 1913853.
- Sharma, V., Sharma, A. and Kansal, L. (2010). The effect of oral administration of *Allium sativum* extracts on lead nitrate induced toxicity in male mice. *Food and Chemical Toxicology*, 48(3), 928-936.
- Shati, A. A. and Alfaifi, M. Y. (2019). Trans-resveratrol inhibits tau phosphorylation in the brains of control and cadmium chloride-treated rats by activating PP2A and PI3K/Akt induced-inhibition of GSK3 β . *Neurochemical Research*, 44(2), 357-373.
- Shi, Y., Tian, C., Yu, X., Fang, Y., Zhao, X., Zhang, X. and Xia, D. (2020). Protective effects of *Smilax glabra* Roxb. against lead-induced renal oxidative stress, inflammation and apoptosis in weaning Rats and HEK-293 cells. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 556248.
- Siriwarin, B. and Weerapreeyakul, N. (2016). Sesamol induced apoptotic effect in lung adenocarcinoma cells through both intrinsic and extrinsic pathways. *Chemico-Biological Interactions*, 254, 109-11.
- Smart, R.C. and Hodgson, E. (2008). *Respiratory Toxicology. Molecular and Biochemical Toxicology*, New Jersey: John Wiley & Sons, 650-670.
- Soliman, M. M., Attia, H. F. and El-Ella, G. A. A. (2015). Genetic and histopathological alterations induced by cypermethrin in rat kidney and liver: Protection by sesame oil. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 28(4), 508-520.
- Stinghen, A. E. M., Chillon, J. M., Massy, Z. A. and Boullier, A. (2014). Differential effects of indoxyl sulfate and inorganic phosphate in a murine cerebral endothelial cell line (bEnd.3). *Toxins*, 6(6), 1742-1760.
- Sudjarwo, S. A., Sudjarwo, G. W. and Koerniasari. (2017). Protective effect of curcumin on lead acetate-induced testicular toxicity in wistar rats. *Research in Pharmaceutical Sciences*, 12(5), 381-390.
- Süleyman, H., Gül, V. ve Erhan, Ö. Ü. E. (2018). Oksidatif stres ve doku hasarı. *Erzincan Tıp Dergisi*, 1(1), 1-4.
- Tchounwou, P. B., Yedjou, C. G., Patlolla, A. K. and Sutton, D. J. (2012). Heavy metals toxicity and the environment. In *Molecular, Clinical and Environmental Toxicology*, 101, 133-164.

- Uzun, F. G. and Kalender, Y. (2013). Chlorpyrifos induced hepatotoxicity and hematological changes in rats: the role of quercetin and catechin. *Food and Chemical Toxicology*, 55, 549-556.
- Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T., Mazur, M. and Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 39(1), 44-84.
- Waalkes, M. P. (2003). Cadmium carcinogenesis. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 533(1-2), 107-120.
- Wani, A. L., Ara, A. and Usmani, J. A. (2015). Lead toxicity: A review. *Interdisciplinary Toxicology*, 8(2): 55–64.
- Wu, J., Basha, R., Brock, B., Cox, D. P., Cardozo-Pelaez, F., McPherson, C. A., Harry, J., Rice, D. C., Maloney, B., Chen, D. Lahiri, D. K. and Zawia, N. H. (2008). Alzheimer's disease (AD)-like pathology in aged monkeys after infantile exposure to environmental metal lead (Pb): Evidence for a developmental origin and environmental link for AD. *The Journal of Neuroscience*, 28(1), 3-9.
- Yadala, R., Madhuri, D., Lakshman, M., Reddy, A.G. and Kalakumar, B. (2020). Cadmium (Cd) and chlorpyrifos (CPF) induced pulmonary toxicity in Wistar rats. *Journal of Animal Research*, 10(3), 475-477.
- Yesildag, K., Gur, C., Ileriturk, M. and Kandemir, F. M. (2022) Evaluation of oxidative stress, infammation, apoptosis, oxidative DNA damage and metalloproteinases in the lungs of rats treated with cadmium and carvacrol. *Molecular Biology Reports*, 49(2):1201-1211.
- Yılmaz, R. (2020). Akciğer hastalığı patogenezinde oksidatif stres ve antioksidan sistemin rolleri. *Chronicles of Precision Medical Researchers*, 1(1), 1-7.
- Yuan, G., Dai, S., Yin, Z., Lu, H., Jia, R., Xu, J., Song, X., Li, L., Shu, Y. and Zhao, X. (2014). Toxicological assessment of combined lead and cadmium: Acute and sub-chronic toxicity study in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 65, 260-268.
- Zhou, S., Zou, H., Huang, G. and Chen, G. (2021). Preparations and antioxidant activities of sesamol and it's derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 31, 127716.



ĞAZİ GELECEKTİR..